



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-3383

54. TÍTULO

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-(-4-PIPERIDINIL)-2,3,4,5-

TETRAHIDRO-1,3-BENZODIAZEPIN-2(1H)-ONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 K 31/55

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

55216 INGELHEIM, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-003383- -00000-0000
Fec: 2007-01-15 18:55:18 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trá. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASENACIONAL

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

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 República Federal de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim,
República Federal de Alemania

Domicilio: 55216 Ingelheim,
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. **Jürgen SCHNAUBELT**
Consulentengasse 16,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

3. **Rainer SOYKA**
Geschwister-Scholl-Strasse 43,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

5. **Ludwig GUTSCHERA**
Irlsberg 31,
89079 Ulm,
República Federal de Alemania

7. **Thomas KRÜGER**
Blumenstrasse 16,
88353 Kisllegg,
República Federal de Alemania

2. **Werner RALL**
Beethovenstrasse 33,
88441 Mittelbiberach,
República Federal de Alemania

4. **Norbert BIRK**
Moorweg 10,
88430 Rot a. d. Rot,
República Federal de Alemania

6. **Heidelore HEIMROTH**
Am Munzenried 9,
88339 Bad Waldsee,
República Federal de Alemania

8. **Armin PRÖLL**
Wolfäckerweg 13,
88437 Maselheim,
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/007778

Publicación Internacional No. WO 2006/010511 A1

Fecha: 16 de julio de 2005

Fecha: 2 de febrero de 2006

6

Título (54)

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-(4-PIPERIDINIL)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1,3-BENZODIAZEPIN-2(1H)-ONA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 243/04

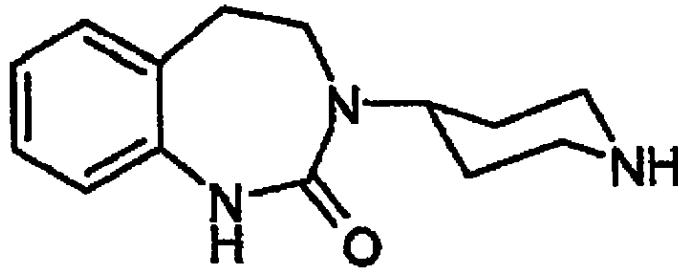
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>EP</u>	<u>23 de julio de 2004</u>	<u>04017424.5</u> ✓

9	Comprobante de pago No.: <u>07-1.771</u>	Fecha: <u>10 de enero de 2007</u>
----------	---	--

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo.
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒	Poderes, si fuere el caso.
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒	Otros: 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

JDF

SA.

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/010511 A1
2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

REPRESENTACION Y PODER

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.

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, desistír, 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 of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration 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, cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative or judicial cancellation, nullity, infringement, measures, 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
BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

in/en

ppa.

ppa.

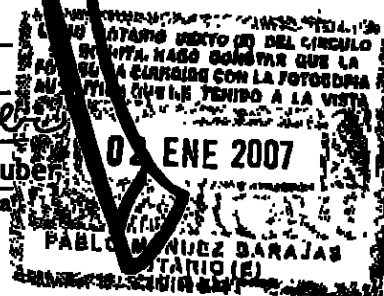
Dr. Dieter Laudien

Dr. Gerhard Huber

Signature

Firma

Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

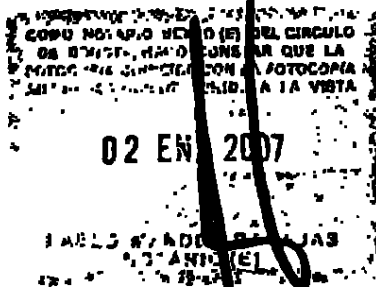
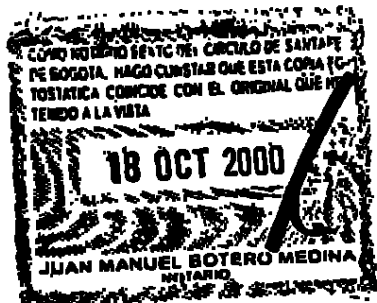


LEGALIZACION

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 (1) 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).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseltige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

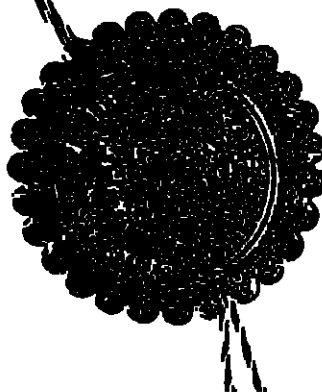
1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

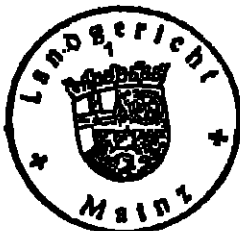
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und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

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

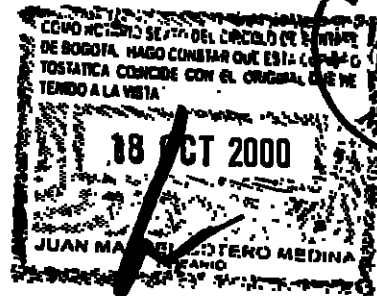


[Signature]

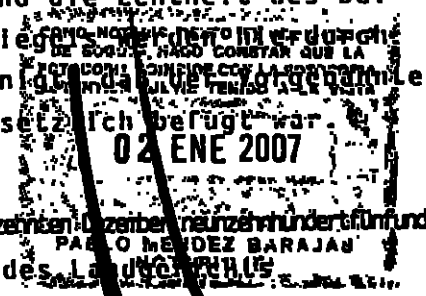
Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 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 - ~~abgedruckte~~ - siegels der Notariatskanzlei bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Notarassessor zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.



Mainz, den dreizehnen Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

[Signature]
(Dr. Hans Paul Tüllberg)



Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5,00,-)
JVKosIO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 851
DM
Mainz, den 13. DEZ. 1995
[Signature]
Amtsinspektor



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

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.

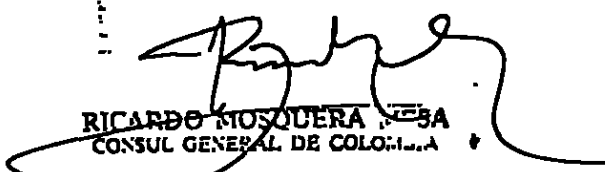
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN 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.

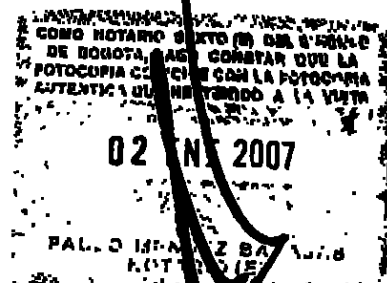
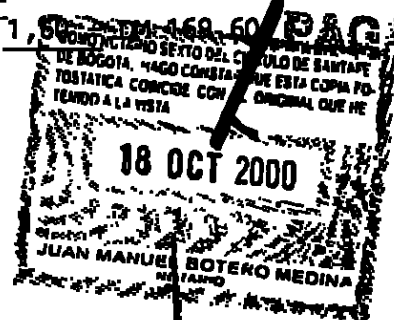
Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

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 1,50





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Reinhold

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1709 ENE -11 A 11:44

BOEHN HUN 622 INGRUEN
BOEHN HUN 622 INGRUEN
BOEHN HUN 622 INGRUEN

DELEGACIONES
BOEHN HUN 622 INGRUEN

COMO NOTARIO, SECTOR DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
TEJIDO A LA VISTA

18 OCT 2000

JUAN MANUEL ROBERTO MEDINA

COMO NOTARIO, SECTOR DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
TEJIDO A LA VISTA

02 ENE 2007

PALLO MORALES PARAJAS

1.044.51334

BOEHN HUN 622 INGRUEN

BOEHN HUN 622 INGRUEN

78

ALL INFORMATION CONTAINED
HEREIN IS UNCLASSIFIED
DATE 01-09-2001 BY 60322
UCBAW

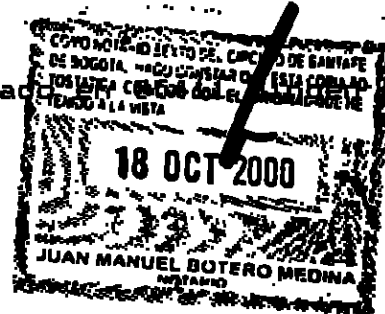
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

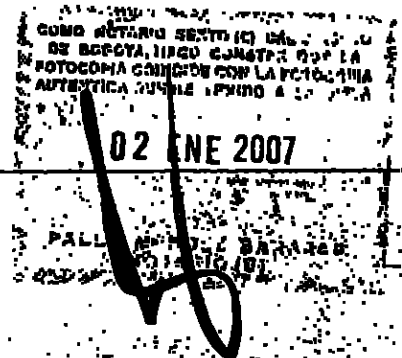
Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante
mi por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55127 Mainz,

a quienes conozco en persona.



1



29

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

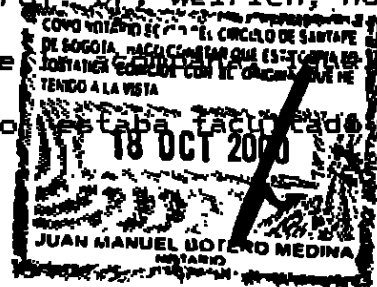
del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

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

910 E 1

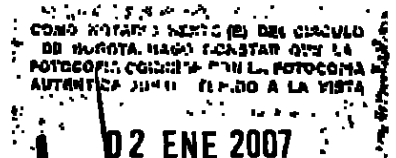
Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.



Mainz, trece de diciembre de mil novecientos

noventa y cinco

2



109

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible.

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

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

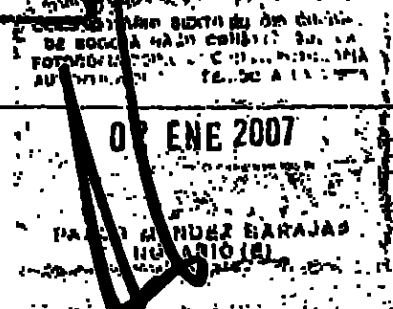
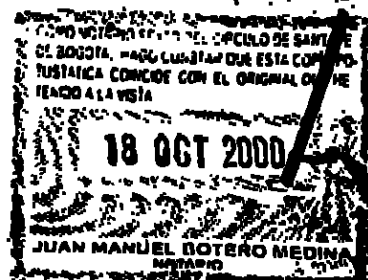
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 189 de 18 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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 ARRIAGA DE MONTAÑA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
C.R. 1579 Ministerio de Relaciones Exteriores

[Firma manuscrita]



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Handwritten signature]

C. C.

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



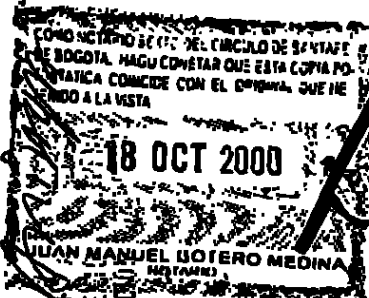
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE ASISTENTES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Handwritten signature]



CUYA FIRMA
CORRESPONDE
A LA FUNCIÓN

02 ENE 2007

PABLO GOMEZ BARAJAS

TELEFAX (571) (1) 32-4820
TELEX: 43479 CAVE CO
12317407375 CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

1011
CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (571) (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.

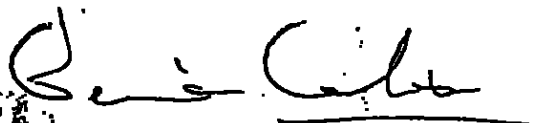
Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron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

Acepto:


EMILIO FERRERO
T.P.A. No 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén


GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá


...2e-780,2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

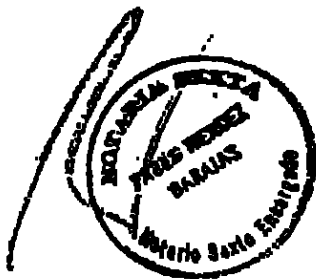
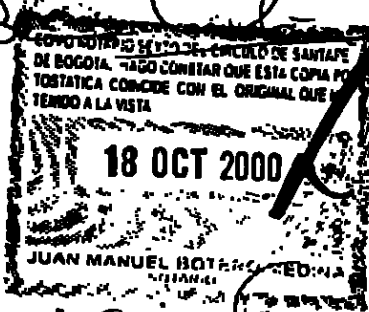
Bogotá, D. C. 11 ENE 1996
Ante M^{te}, PABLO XIENDEZ BARAJAS S.
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA,
Compareció(eron) [Firma]

quien(es) exhibió(ron) la(s) 287-292-4
438019

y la(s) Libreta(s) Militar(es) [Firma]

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

02 ENE 2007



12
12
11

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Februar 2006 (02.02.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/010511 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 243/04 (2006.01)

Thomas [DE/DE]; Blumenstrasse 16, 88353 Kisslegg
(DE). PRÖLL, Armin [DE/DE]; Wolfackerweg 13,
88437 Muzelheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/007778

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

(22) Internationales Anmeldedatum:

16. Juli 2005 (16.07.2005)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

04017424.5 23. Juli 2004 (23.07.2004) EP

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI,
SM, 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, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI,
CM, CN, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR,
GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP,
KR, KZ, LA, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG,
MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
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, IS, IT, LT, LU, LV, 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): SCHNAUBELT,
Jürgen [DE/DE]; Consulengasse 16, 88400 Biber-
ach (DE). RALL, Werner [DE/DE]; Beethovenstr. 33,
88441 Mündelbühl (DE). SOYKA, Rainer [DE/DE];
Gieschwieler-Scholl-Str. 43, 88400 Biberach (DE). BIRK,
Norbert [DE/DE]; Moorweg 10, 88430 Rot a. d. Rot
(DE). GUTSCHERA, Ludwig [DE/DE]; Irisweg 31,
89079 Ulm (DE). HEIMROTH, Heldegre [DE/DE];
Am Munzenried 9, 88339 Bad Waldsee (DE). KRÜGER,

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung: 18. Mai 2006

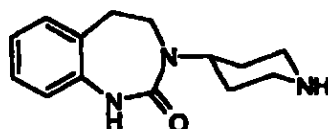
(15) Informationen zur Berichtigung:

siehe PCT Gazette Nr. 20/2006 vom 18. Mai 2006

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: METHOD FOR PRODUCING 3-(4-PIPERIDINYL)-2,3,4,5-TETRAHYDRO-1,3-BENZODIAZEPIN-2(1H)-ON

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG 3-(4-PIPERIDINYL)-2,3,4,5-TETRAHYDRO-1,3-BENZODIAZE-
PIN-2(1H)-ON



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing a com-
pound 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on
of formula (I), wherein said compound is a structural element of CGRP-
antagonists which are particularly suitable for the oral migraine treat-
ment.

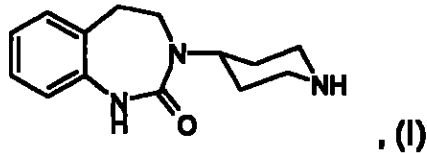
(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung 3-(4-Piperi-
diny)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on der Formel (I) welche als Strukturelement in CGRP-Antagonisten, die sich
vor allem zur oralen Therapie von Migräne eignen, zu finden ist.

WO 2006/010511 A1

✓ 313
12**VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 3- (4-PIPERIDINYL) -2,3,4,5-TETRAHYDRO-1,3-BENZODIAZEPIN-2 (1H) -ON**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung 3-(4-PiperidinyI)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on der Formel

5



welche als Strukturelement in CGRP-Antagonisten, die sich vor allem zur oralen Therapie von Migräne eignen, zu finden ist.

10 Beispiele für Verbindungen mit CGRP-antagonistischen Eigenschaften, die als Strukturelement die Verbindung der Formel (I) enthalten, werden in den internationalen Patentanmeldungen PCT/EP97/04862, PCT/EP00/02004, PCT/EP00/13236, PCT/EP03/02417, PCT/EP03/11762 und PCT/EP03/11763 beschrieben.

15 Als Ausgangsstoff für die Verbindung der Formel I kann 2-Nitrophenyllessigsäure verwendet werden. Sie wird in einem ersten Schritt mit einer äquimolaren Lösung aus 4-Amino-N-phenylmethylpiperidin in Gegenwart von mindestens einem Äquivalent, vorzugsweise 1.1 bis 1.5 Äquivalenten, besonders bevorzugt 1.1 Äquivalenten, Kondensationsmittel wie Carbonyldiimidazol, Carbonylditriazol, *n*-Propanphosphonsäureanhydrid, Dicyclohexylcarbodiimid, Thionylchlorid, TBTU O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat oder 1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-carbodiimid zum 2-Nitro-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-phenylacetamid umgesetzt. Geeignete Lösungsmittel sind polare aprotische Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Toluol, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidinon. Das
20 Produkt kann z.B. durch Verdünnen mit Wasser zum Auskristallisieren gebracht und durch Filtration oder Zentrifugation und Trocknung aufgearbeitet werden.

Im folgenden Schlüsselschritt wird das 2-Nitro-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-phenylacetamid zuerst in einem polaren aprotischen organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan, gelöst und die Carbonylgruppe durch Zugabe von mindestens einem Äquivalent, vorzugsweise 2.0 bis 4.0
30 Äquivalenten, eines Reduktionsmittels in eine Methylengruppe übergeführt. Als

41A
13

Reduktionsmittel kommen beispielsweise Boran, Lithium- oder Natriumborhydrid in Frage, gegebenenfalls unter Zusatz von mindestens 0.5 Äquivalenten, vorzugsweise 2.0 bis 4.0 Äquivalenten, einer Lewisäure, einer Säure oder eines Halogens, beispielsweise unter Zusatz von Schwefelsäure, Chlortrimethylsilan oder Iod. Die
5 Reduktion kann bei Temperaturen von 20 bis 70°C, vorzugsweise bei 60 bis 70°C, durchgeführt werden.

Anschließend wird die Nitrogruppe des so erhaltenen Zwischenprodukts *N*-[2-(2-Nitrophenyl)ethyl]-1-(phenylmethyl)-4-amino-piperidin in Gegenwart eines Raney-Nickel Katalysators hydriert. Für die Hydrierung wird der Ausgangsstoff in Dimethylformamid vorgelegt und der Katalysator als wässrige Suspension zugegeben. Vorteil-
10 hafte Bedingungen für die Hydrierung sind Temperaturen von 20 bis 60°C und ein Wasserstoffüberdruck von maximal 3 bar. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators kann das Hydrierungsprodukt durch Abdestillieren des Lösungsmittels aufkonzentriert werden. Danach erfolgt die Cyclisierung, indem das so erhaltene Rohprodukt in
15 eine Suspension von mindestens einem Äquivalent, vorzugsweise 1.1 bis 1.75 Äquivalenten, besonders bevorzugt 1.1 Äquivalenten, eines Kondensationsmittels, wie beispielsweise Carbonyldiimidazol oder Carbonylditriazol, zugegeben wird. Geeignete Lösungsmittel sind polare aprotische Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Ethylacetat, 2-Methyltetrahydrofuran, Dimethylformamid oder *N*-Methylpyrrolidinon.
20 Das so erhaltene 3-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidiny]-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1*H*)-on kann z.B. durch Verdünnen mit Wasser und Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol, vorzugsweise Methanol, ausgefällt und durch Filtration oder Zentrifugation und Trocknung aufgearbeitet werden.

Gegebenenfalls kann das Zwischenprodukt *N*-[2-(2-Nitrophenyl)ethyl]-1-(phenylmethyl)-4-amino-piperidin in Form eines Salzes durch Zugabe von mindestens 2
25 Äquivalenten einer wässrigen Lösung einer starken Säure ausgefällt und isoliert werden. Beispiele für geeignete Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, insbesondere Salzsäure, wobei das Dihydrochlorid erhalten wird. Dazu wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit einem
30 Alkohol, wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol, vorzugsweise Methanol, versetzt. Nach Zugabe eines Überschusses der wässrigen Säure wird erneut zum Rückfluss erhitzt und anschließend wiederum abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wird mit einer wässrigen Lösung einer Base, beispielsweise Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Ammoniak oder Kaliumhydroxid, alkalisch gestellt

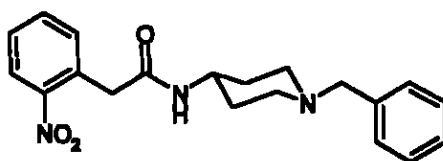
15/5
#

und nach Phasentrennung wird die organische Phase mit einem Überschuss der wässrigen Säure versetzt, wobei das gewünschte Salz auskristallisiert. Das Produkt kann dann durch Filtration oder Zentrifugation und Trocknung aufgearbeitet werden.

- 5 In einem dritten Schritt wird die Benzylschutzgruppe des 3-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidiny]-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ons abgespalten. Dazu wird der Ausgangsstoff in einem polaren Lösungsmittel, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Wasser, Aceton, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Propanol, gelöst, und in einem Druckreaktor hydriert. Als Hydrierungsmittel können beispielsweise
- 10 Pd/C oder Pd(OH)₂ verwendet werden. Vorteilhafte Bedingungen für die Hydrierung sind Temperaturen von 40 bis 80°C und ein Wasserstoffüberdruck von maximal 3 bar. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators kann das Hydrierungsprodukt 3-(4-Piperidiny)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on der Formel (I) durch Aufkonzentrierung des Lösungsmittels und anschließender Zugabe von Aceton oder
- 15 Wasser kristallisiert, abfiltriert und getrocknet werden.

Experimenteller Teil

- 20 Beispiel 1: 2-Nitro-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]-phenylacetamid



- 11.81 kg (72.87 mol, 1.1 eq) 1,1-Carbonyldimidazol (CDI) werden bei 20°C vorgelegt und 18 L Tetrahydrofuran zugegeben. Anschließend werden 12.00 kg (86.24 mol, 1.0 eq) 2-Nitrophenylessigsäure, gelöst in 24 L Tetrahydrofuran, innerhalb
- 25 von 15 Minuten zugegeben. Das Zulaufgefäß wird mit 9 L Tetrahydrofuran gespült und das Reaktionsgemisch 30 Minuten geführt (Gasentwicklung: CO₂). Anschließend wird zweimal ein Vakuum von 300 mbar angelegt, um
- 30 überschüssiges CO₂ zu entfernen.

16/16
15

Zur Lösung werden bei 20°C 12.61 kg (66.24 mol, 1.0 eq) 4-Amino-*N*-phenylmethylpiperidin in 6 L Tetrahydrofuran geben (exotherm). Nach der Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch 2 Stunden bei 20°C gerührt. Danach werden 144 L Wasser zugegeben, wobei die Lösung nach Zugabe von ¼ der Wassermenge mit
5 2-Nitro-*N*-[1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]-phenylacetamid angelimpft wird. Die erhaltene Suspension wird auf 0 bis 5°C abgekühlt und zur Vervollständigung der Kristallisation eine weitere Stunde gerührt. Anschließend wird das Produkt abzentrifugiert, mit einem kalten Gemisch aus 160 L Wasser und 9 L Tetrahydrofuran gewaschen und unter Inertisierung im Trockenschrank bei 45°C getrocknet.

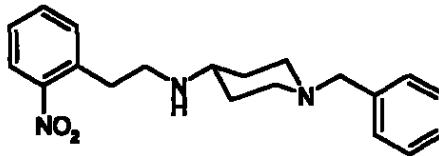
10

Ausbeute: 18.21 kg (77.8% der Theorie)

Chemische Reinheit laut HPLC: 99.8 %

15

Beispiel 2: *N*-[2-(2-Nitrophenyl)ethyl]-1-(phenylmethyl)-4-amino-piperidin-dihydrochlorid



20

10.00 kg (28.29 mol, 1.0 eq) 2-Nitro-*N*-[1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]-phenylacetamid aus Beispiel 1 werden in 60 L Tetrahydrofuran vorgelegt und auf 60°C erhitzt. 11.06 kg (101.84 mol, 3.6 eq) Chlortrimethylsilan und 14.79 kg (67.90 mol, 2.4 eq) einer 10%-igen Lithiumborhydrid-Lösung in THF werden bei 60 bis 65°C
25 (Gasentwicklung) innerhalb von 15 Minuten zudosiert. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden nachgerührt, anschließend auf 20°C abgekühlt und mit 7 L Methanol versetzt. Nach Zugabe von 14.80 kg (121.65 mol, 4.3 eq) 30%-iger technischer Salzsäure wird das Reaktionsgemisch 2.5 Stunden unter Rückfluss gerührt, auf 20°C abgekühlt und mit 8.38 kg (104.67 mol, 3.7 eq) 50%-iger technischer
30 Natriumhydroxid-Lösung wird ein pH-Wert von 9.2 eingestellt. Die Wasserphase wird abgetrennt, die organische Phase mit 6.89 kg (56.58 mol, 2.0 eq) 30%-iger

17
16

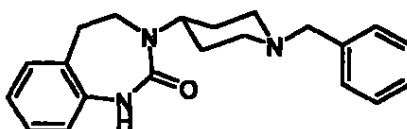
technischer Salzsäure versetzt (pH 1.5) und 1 Stunde unter Rückfluss gerührt. Die erhaltene Suspension wird innerhalb von 3 Stunden auf 0°C abgekühlt. Zur Vervollständigung der Kristallisation wird 1 Stunde bei 0°C gerührt. Anschließend wird das Produkt abzentrifugiert, mit 20 L Tetrahydrofuran gewaschen und unter Inertisierung im Trockenschrank bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 7.78 kg (66.7% der Theorie)

Chemische Reinheit laut HPLC: 99.3 %

10

Beispiel 3: 3-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on



15

10.00 kg (24.25 mol, 1.0 eq) *N*-[2-(2-Nitrophenyl)ethyl]-1-(phenylmethyl)-4-amino-piperidin-dihydrochlorid aus Beispiel 2 werden in je 30 L Toluol und Wasser vorgelegt. 5.82 kg (72.75 mol, 3.0 eq) 50%-ige technische Natriumhydroxid-Lösung werden zugesetzt und das zweiphasige Gemisch 1 Stunde bei 50°C gerührt. Die Wasserphase wird abgetrennt, die organische Phase mit 12 L Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit 50 L Methanol versetzt. Ein Teil des eingesetzten Methanols wird abdestilliert. Die verbleibende Lösung wird in Gegenwart von 860 g Raney Nickel bei 50°C hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit 16 L Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit 30 L Tetrahydrofuran versetzt. Die Hälfte des eingesetzten Tetrahydrofurans wird abdestilliert und die verbleibende Lösung bei 20°C zu einer Suspension aus 6.88 kg (42.44 mol, 1.75 eq) 1,1-Carbonyldimidazol in 15 L Tetrahydrofuran innerhalb von 1.5 Stunden zugesetzt. Es wird 1 Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschließend werden 20 L Wasser zugegeben, angeimpft und weitere 17 L Wasser zugegeben. Die erhaltene Suspension wird auf 0°C abgekühlt. Zur Vervollständigung der

20

25

30

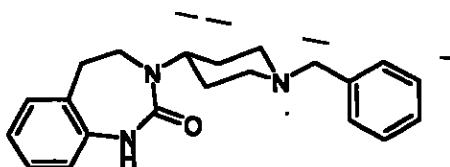
188
H

Kristallisation wird 1.5 Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend wird das Produkt abzentrifugiert, mit 30 L Wasser gewaschen und unter Inertisierung im Trockenschrank bei 45°C getrocknet.

5 Ausbeute: 6.38 kg (78.4% der Theorie)

Chemische Reinheit laut HPLC: 98.5%

10 **Beispiel 4:** 3-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidiny]-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on



15 17.00 kg (48.10 mol, 1.0 eq) 2-Nitro-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]-phenylacetamid aus Beispiel 1 werden in 170 L Ethylenglykoldimethylether suspendiert und auf 0 bis 5 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden portionsweise 7.28 kg (192.40 mol, 4.0 eq) Natriumborhydrid und anschließend eine Lösung von 9.91 kg (101.01 mol, 2.1 eq) technische Schwefelsäure in 17 L Ethylenglykoldimethylether
20 zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird mit 6.8 L Ethylenglykoldimethylether gespült. Innerhalb von 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch auf 70°C aufgeheizt und 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Nach Abkühlen auf 55°C wird eine Lösung aus 29 L Wasser und 11.69 kg (96.20 mol, 2.0 eq) 30%-ige technische Salzsäure zudosiert. Nach beendeter Zugabe
25 wird mit 5 L Wasser nachgespült. Bei 70°C wird noch 1.5 Stunden gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 20°C abgekühlt, mit 30.0 kg (375.18 mol, 7.8 eq) 50%-iger technischer Natriumhydroxid-Lösung und 17 L Wasser versetzt. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase im Vakuum bis zu einem Öl eingengt und mit 43 L Dimethylformamid versetzt.

30 Die wie oben erhaltene Lösung wird aus dem Reaktor in einen Behälter abgelassen und in den Hydrierreaktor überführt. 1.35 kg Raney-Nickel Katalysator-Suspension, die zuvor dreimal mit je 3 L Dimethylformamid versetzt und

19
48
19

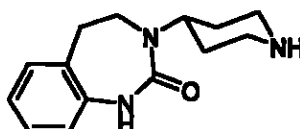
abdekantiert wurde, werden in 3 L Dimethylformamid suspendiert und eingesaugt. Anschließend wird bei 3 bar und einer Innentemperatur von 50°C hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu verzeichnen ist. Der Katalysator wird abfiltriert und mit 17 L Dimethylformamid gewaschen. Anschließend werden im
5 Vakuum mindestens 46 L des Lösungsmittels abdestilliert. Liegt der Wassergehalt des Destillats nach dieser Menge nicht unter 1%, wird weiter destilliert, bis der gewünschte Wert erzielt ist.

8.58 kg (52.91 mol, 1.1 eq) 1,1-Carbonyldiimidazol werden vorgelegt und mit 32 L
10 Dimethylformamid versetzt. Anschließend wird bei einer Temperatur von 20°C Hydrierlösung (aus vorangegangenem Reaktionsschritt) innerhalb von 2 Stunden zudosiert. Nach 30 Minuten Rührzeit wird auf Vollständigkeit der Umsetzung überprüft. Danach wird auf 50°C aufgeheizt und ein Gemisch aus 34 L Methanol und 136 L Wasser innerhalb von 35 Minuten zudosiert. Zur Vervollständigung der
15 Kristallisation werden bei 50°C noch 34 L Wasser zugegeben und die Suspension innerhalb von 1 Stunde auf 10°C abgekühlt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abzentrifugiert, mit 85 L Wasser gewaschen und bei 50°C im Trockenschrank getrocknet.

20 Ausbeute: 12.73 kg (78.9% der Theorie)

Chemische Reinheit laut HPLC: 96.0%

25 Beispiel 5: 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on



10.00 kg (29.81 mol, 1.0 eq) 3-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3,4,5-tetrahydro-
30 1,3-benzodiazepin-2(1H)-on aus Beispiel 3 werden in 100 L Methanol gelöst, mit 1.00 kg 10%-igem Pd/C versetzt und im Druckreaktor bei 70°C und 3 bar hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert und mit

708
14

30 L Methanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand in 100 L Aceton suspendiert. Danach wird zum Rückfluss erhitzt, die Suspension 15 Minuten unter Rückfluss gerührt und die Hälfte des Acetons bei Normaldruck abdestilliert. Nach beendeter Destillation wird auf 0°C abgekühlt und
5 eine weitere Stunde gerührt. Das Produkt wird abgesaugt, mit 20 L Aceton gewaschen und bei 50°C getrocknet.

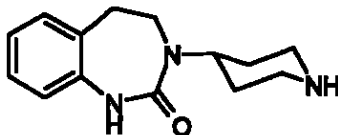
Ausbeute: 6.17 kg (84.3% der Theorie)

10 Chemische Reinheit laut HPLC: 99.8%

2121
20

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel



, (I)

dadurch gekennzeichnet, dass

- (a) 2-Nitrophenylessigsäure in Gegenwart von Kondensationsmitteln mit 4-Amino-N-phenylmethylpiperidin umgesetzt wird;
- (b) die Carbonylgruppe des erhaltenen 2-Nitro-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-phenylacetamids durch Zugabe eines Reduktionsmittels in eine Methylengruppe übergeführt wird;
- (c) das erhaltene Zwischenprodukt N-[2-(2-Nitrophenyl)ethyl]-1-(phenylmethyl)-4-amino-piperidin nach Reduktion der Nitrogruppe in Gegenwart eines Raney-Nickel Katalysators durch Zugabe von Kondensationsmitteln zu 3-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on cyclisiert wird und
- (d) das 3-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on durch Abspalten der Benzylschutzgruppe in die Verbindung der Formel (I) übergeführt wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt (a) das 4-Amino-N-phenylmethylpiperidin als Lösung zugegeben und das bei der Reaktion erhaltene Produkt durch Verdünnen mit Wasser auskristallisiert wird.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt (b) das 2-Nitro-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-phenylacetamid in einem polaren aproti-

22
28

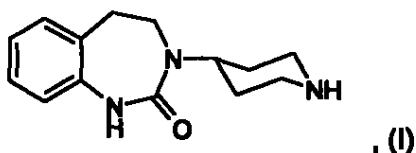
schen organischen Lösungsmittel gelöst wird und die Reduktion bei Temperaturen von 20 bis 70°C, gegebenenfalls unter Zusatz einer Lewissäure, einer Säure oder eines Halogens, durchgeführt wird.

- 5 4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ausgangsverbindung in Schritt (c) in Dimethylformamid vorgelegt, der Katalysator als wässrige Suspension zugegeben und bei Temperaturen von 20 bis 60°C und einem Wasserstoffüberdruck von maximal 3 bar hydriert wird.
- 10 5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Ausgangsstoff in Schritt (d) in einem polaren Lösungsmittel gelöst und nach Zugabe eines Hydrierungsmittels in einem Druckreaktor bei Temperaturen von 40 bis 80°C und einem Wasserstoffüberdruck von maximal 3 bar hydriert wird.
- 15 6. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das in Schritt (b) erhaltene Zwischenprodukt *N*-[2-(2-Nitrophenyl)ethyl]-1-(phenylmethyl)-4-aminopiperidin in Form eines Salzes durch Zugabe einer wässrigen Lösung einer starken Säure ausgefällt und isoliert wird.
- 20 7. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das erhaltene Produkt 3-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidiny]-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1*H*)-on durch Verdünnen mit Wasser und Alkohol ausgefällt wird.

7323
21

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 3-(4-PIPERIDINIL)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1,3-BENZODIAZEPIN-2(1H)-ONA

Es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación del compuesto 3-(4-piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona de la fórmula



que se ha de encontrar como elemento estructural en antagonistas de CGRP que son apropiados sobre todo para la terapia oral de la migraña.

Ejemplos de compuestos con propiedades antagonistas de CGRP que contienen, como elemento estructural, el compuesto de la fórmula (I), se describen en las solicitudes de patentes internacionales PCT/EP97/04862, PCT/EP00/02004, PCT/EP00/13236, PCT/EP03/02417, PCT/EP03/11762 y PCT/EP03/11763.

Como sustancia de partida para el compuesto de la fórmula I se puede utilizar ácido 2-nitrofenilacético. En una primera etapa se hace reaccionar con una disolución equimolar de 4-amino-N-fenilmetilpiperidina en presencia de al menos un equivalente, con preferencia 1,1 a 1,5 equivalentes, con preferencia especial 1,1 equivalentes, agentes de condensación tales como carbonildiimidazol, carbonilditriazol, anhídrido de ácido *n*-propanofosónico, dicitclohexilcarbodiimida, cloruro de tionilo, TBTU tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida en 2-nitro-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-fenilacetamida. Disolventes apropiados son disolventes apróticos polares, tales como tetrahidrofurano, dimetoxietano, tolueno, dimetilformamida o N-metilpirrolidinona. El producto puede ser recristalizado, por ejemplo por dilución con agua, y elaborado por filtración o centrifugación y secado.

En la siguiente etapa clave se disuelve la 2-nitro-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-fenilacetamida primero en un disolvente orgánico aprótico polar, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetoxietano, y se convierte el grupo carbonilo por adición de al menos un equivalente, con preferencia 2,0 a 4,0 equivalentes, de un agente de reducción en un grupo metileno. Como agente de reducción se tienen en cuenta, por ejemplo, borano, borhidruro de litio o de sodio, eventualmente con la adición de al menos 0,5 equivalentes, con preferencia 2,0 a 4,0 equivalentes, de un ácido de Lewis, de un ácido o de un halógeno, por ejemplo con la adición de ácido sulfúrico, clorotrimetilsila-

24
23
24

no o yodo. La reducción puede llevarse a cabo a temperaturas de 20 a 70°C, preferentemente de 60 a 70°C.

A continuación, se hidrogena el grupo nitro del producto intermediario *N*-[2-(2-nitrofenil)etil]-1-(fenilmetil)-4-amino-piperidina obtenido de esta manera en presencia
5 de un catalizador de níquel Raney. Para la hidrogenación se dispone la sustancia de partida en dimetilformamida y se añade el catalizador como suspensión acuosa. Condiciones ventajosas para la hidrogenación son temperaturas de 20 a 60°C y una sobrepresión de hidrógeno de 3 bares como máximo. Después de filtrar el catalizador, se puede concentrar el producto de hidrogenación por destilación del disolvente. Luego
10 sigue la ciclación, añadiendo el producto bruto obtenido de esta manera en una suspensión de al menos un equivalente, con preferencia 1,1 a 1,75, con preferencia especial 1,1, de un agente de condensación, tal como, por ejemplo, carbonildiimidazol o carbonilditriazol. Disolventes apropiados son disolventes apróticos polares, tales como tetrahidrofurano, acetato de etilo, 2-metiltetrahidrofurano, dimetilformamida o
15 *N*-metilpiperidina. La 3-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1*H*)-ona obtenida de esta manera se puede precipitar, por ejemplo, por dilución con agua y alcohol, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, con preferencia metanol, y elaborar por filtración o centrifugación y secado.

Eventualmente, el producto intermediario *N*-[2-(2-nitrofenil)etil]-1-(fenilmetil)-
20 4-amino-piperidina se puede precipitar en forma de una sal por adición de al menos 2 equivalentes de una disolución acuosa de un ácido fuerte, y aislar. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, en especial ácido clorhídrico, con lo que se obtiene el dihidrocloruro. Para ello, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se mezcla con un alcohol, tales como, por ejemplo,
25 metanol, etanol o isopropanol, con preferencia metanol. Tras añadir un exceso de ácido acuoso, se vuelve a calentar a reflujo y luego se enfría. La mezcla de reacción se alcaliniza con una disolución acuosa de una base, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio, amoníaco o hidróxido de potasio, y después de separar las fases, la fase orgánica se mezcla con un exceso de ácido acuoso, recristalizando la sal deseada. El producto puede ser elaborado luego por filtración o centrifugación y secado.
30

En una tercera etapa se separa el grupo protector bencilo de la 3-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1*H*)-ona. Para ello, se disuelve la sustancia de partida en un disolvente polar, tales como, por ejemplo, metanol, etanol, agua, acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida o propanol, y se hidrogena en un
35 reactor a presión. Como agentes de hidrogenación se usa, por ejemplo, Pd/C o

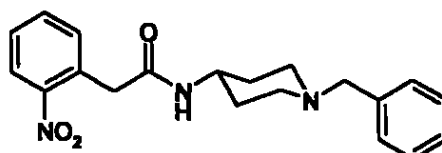
78
24
25

Pd(OH)₂. Condiciones ventajosas para la hidrogenación son temperaturas de 40 a 80°C y una sobrepresión de hidrógeno de 3 bares como máximo. Después de filtrar el catalizador, se puede cristalizar el producto de hidrogenación 3-(4-piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona de la fórmula (I) por concentración del disolvente y posterior adición de acetona o agua, filtrar y secar.

Parte experimental

Ejemplo 1: 2-Nitro-*N*-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-fenilacetamida

10



Se disponen 11,81 kg (72,87 mol, 1,1 eq) 1,1-carbonildiimidazol (CDI) a 20°C y se añaden 18 L de tetrahidrofurano. Luego se añaden 12,00 kg (66,24 mol, 1,0 eq) de ácido 2-nitrofenilacético, disuelto en 24 L de tetrahidrofurano, en un lapso de 15 minutos. El recipiente de admisión se enjuaga con 9 L de tetrahidrofurano, y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos (producción de gas: CO₂). Luego se aplica dos veces un vacío de 300 mbares para eliminar el CO₂ excedente.

A la disolución se añaden a 20°C 12,61 kg (66,24 mol, 1,0 eq) de 4-amino-*N*-fenilmetilpiperidina en 6 L de tetrahidrofurano (exotérmico). Tras la adición, la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 20°C. Luego se añaden 144 L de agua, tras lo cual se inocula la disolución después de la adición de ¼ de la cantidad de agua con 2-nitro-*N*-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-fenilacetamida. La suspensión obtenida se enfría de 0 a 5°C y se sigue agitando otra hora más hasta completar la cristalización. Luego se centrifuga el producto, se lava con una mezcla fría de 160 L de agua y 9 L de tetrahidrofurano y se seca con inercia en una estufa de secado a 45°C.

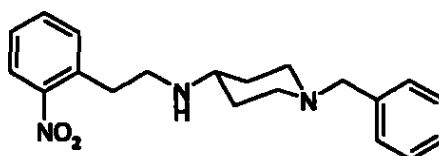
25

Rendimiento: 18,21 kg (77,8% del teórico)

Pureza química según HPLC: 99,8 %

30 Ejemplo 2: Dihidrocloreto de *N*-[2-(2-nitrofenil)etil]-1-(fenilmetil)-4-amino-piperidina

26-35
26

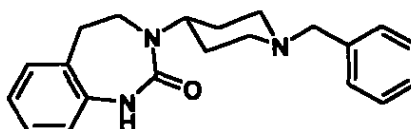


Se disponen 10,00 kg (28,29 mol, 1,0 eq) de 2-nitro-N-[1-(benzyl)-4-piperidinil]-fenilacetamida del Ejemplo 1 en 60 L de tetrahidrofurano y se calientan a 60°C. Se añaden 11,06 kg (101,84 mol, 3,6 eq) de clorotrimetilsilano y 14,79 kg (67,90 mol, 2,4 eq) de una disolución de borhidruro de litio al 10% en THF a 60 - 65°C (producción de gas) en un lapso de 15 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas, luego se enfría hasta 20°C y se mezcla con 7 L de metanol. Tras añadir 14,80 kg (121,65 mol, 4,3 eq) de ácido clorhídrico técnico al 30%, la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 2,5 horas, se enfría hasta 20°C y se regula con 8,38 kg (104,67 mol, 3,7 eq) de disolución de hidróxido de sodio técnico al 50% un valor pH de 9,2. La fase acuosa se separa, la fase orgánica se mezcla con 6,89 kg (56,58 mol, 2,0 eq) de ácido clorhídrico técnico al 30% (pH 1,5) y se agita a reflujo durante 1 hora. La suspensión obtenida se enfría en un lapso de 3 horas hasta 0°C. Para completar la cristalización, se agita durante 1 hora a 0°C. Luego se centrifuga el producto, se lava con 20 L de tetrahidrofurano y se seca con inerciación en una estufa de secado a 50°C.

Rendimiento: 7,78 kg (66,7% del teórico)

Pureza química según HPLC: 99,3 %

Ejemplo 3: 3-[1-(Fenilmetil)-4-piperidini]-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona



Se disponen 10,00 kg (24,25 mol, 1,0 eq) de dihidrocloruro de N-[2-(2-nitrofenil)etil]-1-(benzyl)-4-amino-piperidina del Ejemplo 2 en 30 L de tolueno y 30 L de agua. Se añaden 5,82 kg (72,75 mol, 3,0 eq) de disolución de hidróxido de sodio técnico al 50% y se agita la mezcla bifásica durante 1 hora a 50°C. La fase acuosa se separa, la fase orgánica se lava con 12 L de agua y luego se concentra al vacío. El residuo se mezcla con 50 L de metanol. Se destila una parte del meta-

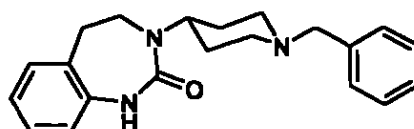
27
26
27

5 nol aplicado. La disolución residual se hidrogena en presencia de 860 g de níquel Raney a 50°C. El catalizador se filtra y se lava con 16 L de metanol. Se destila el disolvente, y el residuo se mezcla con 30 L de tetrahidrofurano. Se destila la mitad del tetrahidrofurano utilizado, y la disolución residual se añade a 20°C a una suspensión de 6,88 kg (42,44 mol, 1,75 eq) de 1,1-carbonildimidazol en 15 L de tetrahidrofurano en un lapso de 1,5 horas. Se agita a esta temperatura durante 1 hora. Luego se añaden 20 L de agua, se inocula y se añaden otros 17 L de agua. La suspensión obtenida se enfría hasta 0°C. Para completar la cristalización, se agita durante 1,5 horas a 0°C. Luego se centrifuga el producto, se lava con 30 L de agua y se seca con inercia en una estufa de secado a 45°C.

Rendimiento: 6,38 kg (78,4% del teórico)

Pureza química según HPLC: 98,5%

15 **Ejemplo 4:** **3-[1-(Fenilmetil)-4-piperidinil]-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona**



20 Se suspenden 17,00 kg (48,10 mol, 1,0 eq) de 2-nitro-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-fenilacetamida del Ejemplo 1 en 170 L de éter dimetilico de etilenglicol y se enfría hasta 0 - 5 °C. A esta temperatura se añaden en porciones 7,28 kg (192,40 mol, 4,0 eq) de borhidruro de sodio y luego una disolución de 9,91 kg (101,01 mol, 2,1 eq) de ácido sulfúrico técnico en 17 L de éter dimetilico de etilenglicol. Una vez finalizada la adición, se enjuaga con 6,8 L de éter dimetilico de etilenglicol. En el lapso de 1 hora, se calienta la mezcla de reacción hasta 70°C y se agita a esta temperatura durante 4 horas.

25 Tras enfriar hasta 55°C, se añaden una disolución de 29 L de agua y 11,69 kg (96,20 mol, 2,0 eq) de ácido clorhídrico técnico al 30%. Una vez finalizada la adición, se enjuaga con 5 L de agua. A 70°C se agita otras 1,5 horas. Luego se enfría la mezcla de reacción hasta 20°C, se mezcla con 30,0 kg (375,18 mol, 7,8 eq) de disolución de hidróxido de sodio técnico al 50% y 17 L de agua. Después de la separación de fases, la fase orgánica se concentra al vacío hasta dar un aceite y se mezcla con 43 L de dimetilformamida.

30 La disolución obtenida como arriba se evacua del reactor a un recipiente y se pasa al reactor de hidrogenación. Una suspensión de catalizador de níquel Ra-

[Handwritten signature]

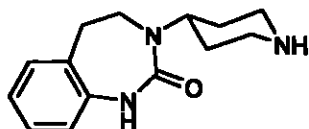
ney de 1,35 kg, que previamente se había mezclado tres veces con 3 L de dimetilformamida por vez y decantado, se suspende en 3 L de dimetilformamida y se aspira. Luego se hidrogena a 3 bares y a una temperatura interna de 50°C, hasta que ya no se registre ninguna absorción de hidrógeno. El catalizador se filtra y se lava con 17 L de dimetilformamida. Luego se destilan al vacío al menos 46 L del disolvente. Si el contenido de agua del destilado según esta cantidad no es inferior a 1%, se sigue destilando hasta alcanzar el valor deseado.

Se disponen 8,58 kg (52,91 mol, 1,1 eq) de 1,1-carbonildiimidazol y se mezclan con 32 L de dimetilformamida. Luego se dosifican a una temperatura de 20°C disolución de hidrogenación (de la etapa anterior de reacción) en un lapso de 2 horas. Al cabo de 30 minutos de agitación, se verifica que la reacción se haya completado. Luego se calienta hasta 50°C y se dosifica una mezcla de 34 L de metanol y 136 L de agua en un lapso de 35 minutos. Para completar la cristalización, se añaden a 50°C otros 34 L de agua, y la suspensión se enfría en un lapso de 1 hora hasta 10°C y se agita durante 30 minutos a esta temperatura. Luego se centrifuga el precipitado, se lava con 85 L de agua y se seca a 50°C en una estufa de secado.

Rendimiento: 12,73 kg (78,9% del teórico)

Pureza química según HPLC: 96,0%

Ejemplo 5: 3-(4-Piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona



Se disuelven 10,00 kg (29,81 mol, 1,0 eq) de 3-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona del Ejemplo 3 en 100 L de metanol, se mezclan con 1,00 kg de Pd/C al 10% y se hidrogenan en el reactor a presión a 70°C y 3 bares. Al finalizar la absorción de hidrógeno, el catalizador se filtra y se lava con 30 L de metanol. El filtrado se concentra al vacío, y el residuo se suspende en 100 L de acetona. Luego se calienta a reflujo, la suspensión se agita a reflujo durante 15 minutos y se destila la mitad de la acetona a presión normal. Al terminar la destilación, se enfría hasta 0°C y se agita otra hora más. El producto se filtra por succión, se lava con 20 L de acetona y se seca a 50°C.

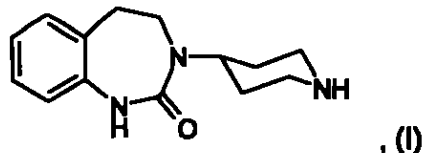
Rendimiento: 6,17 kg (84,3% del teórico)

Pureza química según HPLC: 99,8 %

29
28
21

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula



5 caracterizado porque

- (a) se hace reaccionar ácido 2-nitrofenilacético en presencia de agentes de condensación con 4-amino-*N*-fenilmetilpiperidina;
- (b) se transforma el grupo carbonilo de la 2-nitro-*N*-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-fenilacetamida obtenida por adición de un agente de reducción en un grupo metileno;
- (c) se cicla el producto intermediario *N*-[2-(2-nitrofenil)etil]-1-(fenilmetil)-4-amino-piperidina obtenido después de la reducción del grupo nitro en presencia de un catalizador de níquel Raney por adición de agentes de condensación en 3-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1*H*)-ona, y
- 15 (d) se transforma la 3-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1*H*)-ona por separación del grupo protector bencilo en el compuesto de la fórmula (I).

20 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa (a) se añade la 4-amino-*N*-fenilmetilpiperidina como disolución y se recristaliza el producto obtenido en la reacción por dilución con agua.

25 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa (b) se disuelve la 2-nitro-*N*-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-fenilacetamida en un disolvente aprótico polar, y la reducción se lleva a cabo a temperaturas de 20 a 70°C, eventualmente con la adición de un ácido de Lewis, de un ácido o de un halógeno.

30 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de partida en la etapa (c) se dispone en dimetilformamida, se añade el catalizador como suspensión acuosa y se hidrogena a temperaturas de 20 a 60°C y a una sobrepresión de hidrógeno de 3 bares como máximo.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la

30
24
30

sustancia de partida en la etapa (d) se disuelve en un disolvente polar y después de añadir un agente de hidrogenación se hidrogena en un reactor a presión a temperaturas de 40 a 80°C y a una sobrepresión de hidrógeno de 3 bares como máximo.

5 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el producto intermediario *N*-[2-(2-nitrofenil)etil]-1-(fenilmetil)-4-amino-piperidina obtenido en la etapa (b) se precipita en forma de una sal por adición de una disolución acuosa de un ácido fuerte, y se aísla.

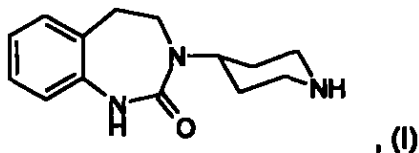
10 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque el producto obtenido 3-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1*H*)-ona se precipita por disolución con agua y alcohol.

31/30
31

RESUMEN

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 3-(4-PIPERIDINIL)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1,3-BENZODIAZEPIN-2(1H)-ONA

5 Es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación del compuesto 3-(4-piperidinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona de la fórmula



10 que se ha de encontrar como elemento estructural en antagonistas de CGRP que son apropiados sobre todo para la terapia oral de la migraña.

3/230
3/**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**
C07D243/04

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

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3 474 090 A (WRIGHT WILLIAM BLYTHE JR) 21 October 1969 (1969-10-21) siehe Reaktionsschema auf S. 1 und 2, Beispiel 1 und e.g. 16, 18	1-7
Y	MAYER P. ET AL: J. MED. CHEM., vol. 43, 2000, pages 3653-3664, XP001183987 siehe Reaktionsschema 3, S. 3656	1-7
A	WO 00/55154 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EBERLEIN WOLFGANG (DE); HALLERMAYER GERH) 21 September 2000 (2000-09-21) siehe e.g. Beispiele 15, 17, 19, 21 und 23	1-7



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

2 December 2005

Date of mailing of the international search report

08/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Traegler-Goeldel, M

38
33

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 3474090	A	21-10-1969	NONE		
WO 0055154	A	21-09-2000	AT	241616 T	15-06-2003
			AU	4288000 A	04-10-2000
			CA	2361939 A1	21-09-2000
			DE	19911039 A1	14-09-2000
			DK	1163239 T3	08-09-2003
			EP	1163239 A1	19-12-2001
			ES	2199819 T3	01-03-2004
			JP	2002539208 T	19-11-2002
			PT	1163239 T	31-10-2003

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
C07D243/04

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

 Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
Y	US 3 474 090 A (WRIGHT WILLIAM BLYTHE JR) 21. Oktober 1969 (1969-10-21) siehe Reaktionsschema auf S. 1 und 2, Beispiel 1 und e.g. 16, 18	1-7
Y	MAYER P. ET AL: J. MED. CHEM., Bd. 43, 2000, Seiten 3653-3664, XP001183987 siehe Reaktionsschema 3, S. 3656	1-7
A	WO 00/55154 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EBERLEIN WOLFGANG (DE); HALLERMAYER GERH) 21. September 2000 (2000-09-21) siehe e.g. Beispiele 15, 17, 19, 21 und 23	1-7

☐ 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 Ausübung 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 der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipis oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

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

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Dezember 2005

Abschlusssdatum des internationalen Recherchenberichts

08/12/2005

 Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patenten 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Traegler-Goeldel, M

35
35

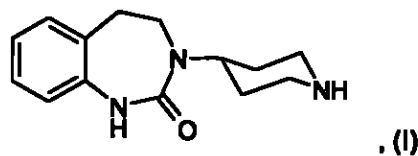
Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3474090	A	21-10-1969	KEINE
WO 0055154	A	21-09-2000	AT 241616 T 15-06-2003
		AU 4288000 A 04-10-2000	
		CA 2361939 A1 21-09-2000	
		DE 19911039 A1 14-09-2000	
		DK 1163239 T3 08-09-2003	
		EP 1163239 A1 19-12-2001	
		ES 2199819 T3 01-03-2004	
		JP 2002539208 T 19-11-2002	
		PT 1163239 T 31-10-2003	

35
36

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) 04017424.5 (32) 23/07/2004 (33) EP		(51) Int Cl: C07D 243/04 (71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (72) Inventor(es) JÜRGEN SCHNAUBELT Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23/01/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 16/07/2005 No. de solicitud PCT/EP2005/007778		(87) Publicación internacional Fecha: 02/02/2006 N° publicación: WO 2006/010511 A1	
(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-(4-PIPERIDINIL)-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1,3-BENZODIAZEPIN-2(1H)-ONA			

Reivindicación(es):

1 Procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula



caracterizado porque

- (a) se hace reaccionar ácido 2-nitrofenilacético en presencia de agentes de condensación con 4-amino-N-fenilmetilpiperidina;
- (b) se transforma el grupo carbonilo de la 2-nitro-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-fenilacetamida obtenida por adición de un agente de reducción en un grupo metileno;
- (c) se cicla el producto intermediario N-[2-(2-nitrofenil)etil]-1-(fenilmetil)-4-amino-piperidina obtenido después de la reducción del grupo nitro en presencia de un catalizador de níquel Raney por adición de agentes de condensación en 3-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-ona, y
- (d) se transforma la 3-[1-(fenilmetil)-

4-piperidinil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzo-diazepin-2(1H)-ona por separación del grupo protector bencilo en el compuesto de la fórmula (I).

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa (a) se añade la 4-amino-N-fenilmetilpiperidina como disolución y se recristaliza el producto obtenido en la reacción por dilución con agua.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa (b) se disuelve la 2-nitro-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-fenilacetamida en un disolvente aprótico polar, y la reducción se lleva a cabo a temperaturas de 20 a 70°C, eventualmente con la adición de un ácido de Lewis, de un ácido o de un halógeno.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de partida en la etapa (c) se dispone en dimetilformamida, se añade el



Expediente No		07003383	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

303834

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 1,771
FECHA : ENERO 10 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-003383- -00000-0000
Fec: 2007-01-15 16:55:18 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 378 FASENACIONALI
A. 111 PRESENTACION F-111- 27

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49368288	10/01/2007	57,744,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 09255 841 061 6

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

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

29
40

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

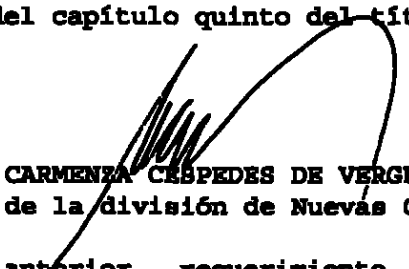
REFERENCIA	Radicación No.	07 3383
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/007778
	Fecha inicio fase nacional	23/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1542

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB. 2007
adpa10