


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-128261-00000-0000

Fecha: 2007-12-04 16:18:12

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 70

**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 Alemania.

 Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim Am Rhein,
Alemania

 Domicilio: Ingelheim Am Rhein,
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@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

 Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. **Peter SIEGER**
Klingenaëcker 7,
88441 Mittelbiberach,
Alemania

 3. **Rolf SCHMID**
Talstrasse 37,
88487 Baltringen,
Alemania

 2. **Norbert HAUER**
Marderweg 12,
88433 Schemmerhofen,
Alemania

 4. **Rainer SOBOTTA**
Ludwig-richter-strasse 6,
55218 Ingelheim Am Rhein,
Alemania

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/062847

 Fecha: 1 de junio de 2006

 Publicación Internacional No. WO 2006/131491 A1

 Fecha: 14 de diciembre de 2006

6

Título (54)
FORMAS POLIMORFICAS DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1-METIL-1H-BENCIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÓNICO.

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/012
A61K31/4402 // A61P7/02
A61K31/4184

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

4 de junio de 2005

(31) Número de Solicitud

10 2005 025 728.3

9

Comprobante de pago No.: 07-95,958
Fecha: 26 de noviembre de 2007

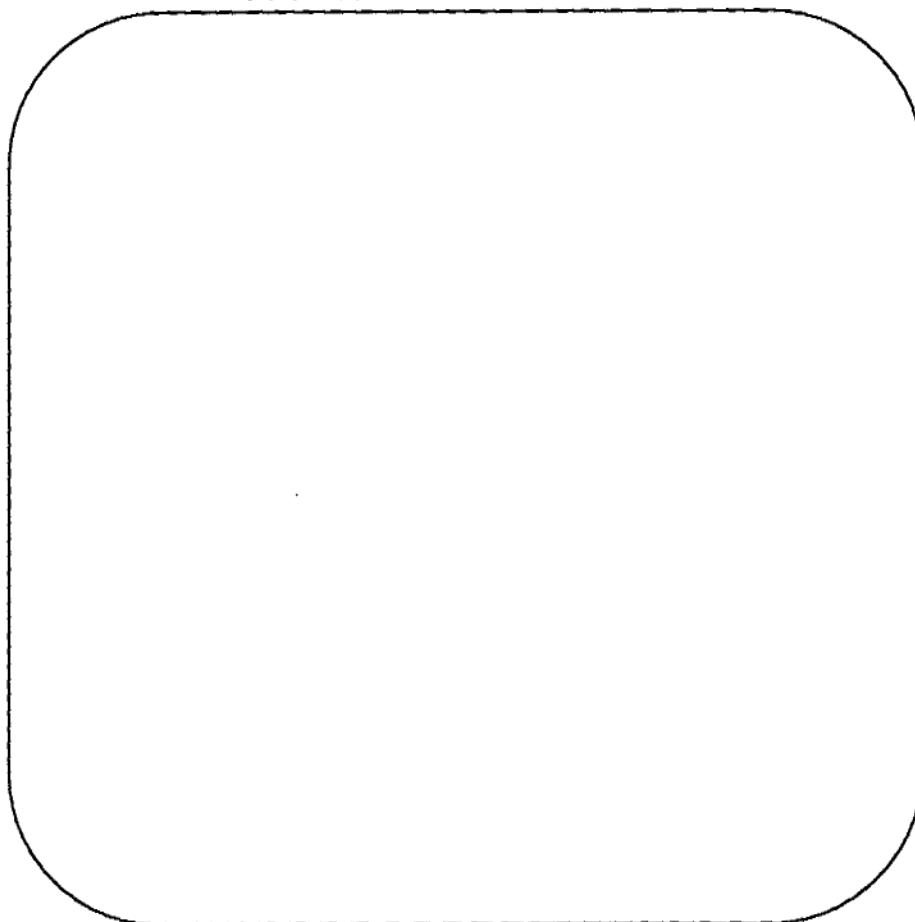
22

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: 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

33

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/131491 A1

Descripción:

Páginas 18 en el idioma original

Páginas 17 en español

Reivindicaciones: Número (s) 13

Figuras: Número (s) 6

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



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

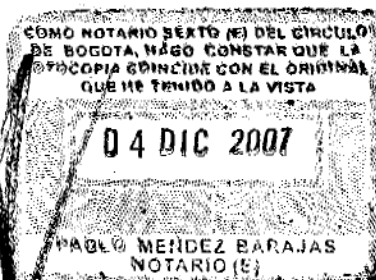
RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación
Fondo Rotatorio
Tasa consular

US \$ 6.-
US \$ 100.-
US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



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

04 DE 2007

PABLO M. DEZ. SARAJAS
NOTARIO (E)

[illegible]

CUZ ARRAVAL
MAYORÍA E MINORÍA
705/33 + 1027
Asamblea No. 50 y Puntos-16

BOGOTÁ
EDIFICIO SIX
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, S. COLOMBIA

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, 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 mí (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, desistir, 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 I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, 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

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en INTERNATIONAL GMBH

ppa.

ppa.

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma

Ingelheim am Rhein, 12-12-1995

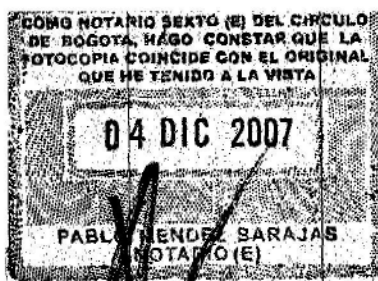


LEGALIZACION

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.

Issue a consular certificate on (1) the company which grants that it is in actual exercise of (2) that the persons who exercise the (3) to do so. To this effect, please (4) to prove the above facts (1), (2), (3).

6
DO NOT WRITE ON THIS SIDE

UR. Nr. 2659 / 95 V.

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.

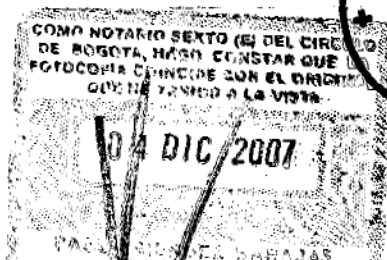
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und 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



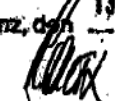
- 910 E 1 -



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.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBI. I S. 881
DM 20,-

13. DEZ. 1995
Mainz, den


Amtsinspektor



Mainz, den dreizehnen Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts


(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

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:)

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

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

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55411 Bingen
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.



88

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

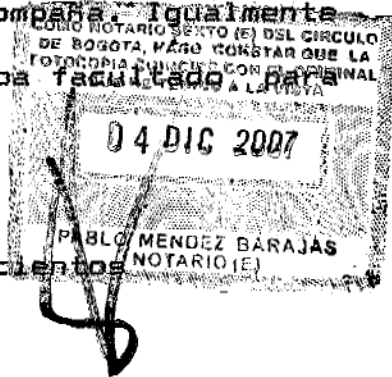
Prof. Dr. Weirich

(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 la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



LUZ ARRIAGA DE HERRERA
TRADUCTORA Y INTERPRETE JURADA
Resolución No. 599 Ministerial

79

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

COINCIDE CON LA REGISTRADA EN EL

EN ESTA NOTARIA

04ENE1996

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. 1 de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de
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 HERBER

TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

599 Minjusticia



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

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 RELACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

COMO NOTARIO SEXTO (DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE ENTREGADO A LA DICTA
04 DIC 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO

TELEFAX: (57) (1) 2119850
TELEX: 45479 CAVE CO
1231740 7375 CAVE UC

1
CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

120
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

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

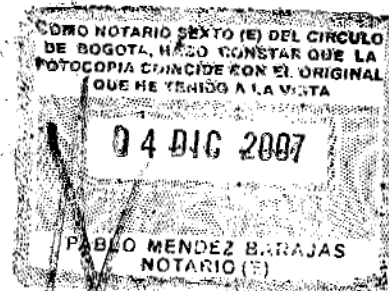
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(aron) la(s)

2877924
438019

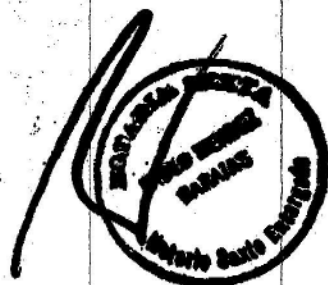
y la(s) Libreta(s) Militar(es)

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.

San Carlos

Emilio Funes



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Dezember 2006 (14.12.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/131491 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)

[DE/DE]; Ludwig-richter-strasse 6, 55218 Ingelheim Am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/062847

(74) Anwälte: HAMMANN ET AL., Heinz usw.; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. Juni 2006 (01.06.2006)

(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, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 025 728.3 4. Juni 2005 (04.06.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (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, LI, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, 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 Am Rhein (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SIEGER, Peter [DE/DE]; Klingenaeker 7, 88441 Mittelbiberach (DE). HAUER, Norbert [DE/DE]; Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen (DE). SCHMID, Rolf [DE/DE]; Talstrasse 37, 88487 Baltringen (DE). SOBOTTA, Rainer

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

(54) Title: POLYMORPHS OF ETHYL 3-[(2-{[4-(HEXYLOXYCARBONYLAMINO-IMINOMETHYL)PHENYLAMINO]METHYL}-1-METHYL-1H-BENZIMIDAZOL-5-CARBONYL)PYRIDIN-2-YLAMINO]PROPIONATE

(54) Bezeichnung: POLYMORPHE VON 3-[(2-{[4-(HEXYLOXYCARBONYLAMINO-IMINO-METHYL)-PHENYLAMINO]METHYL}-1-METHYL-1H-BENZIMIDAZOL-5-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL-AMINO]-PROPI-
ONSÄURE-ETHYLESTER

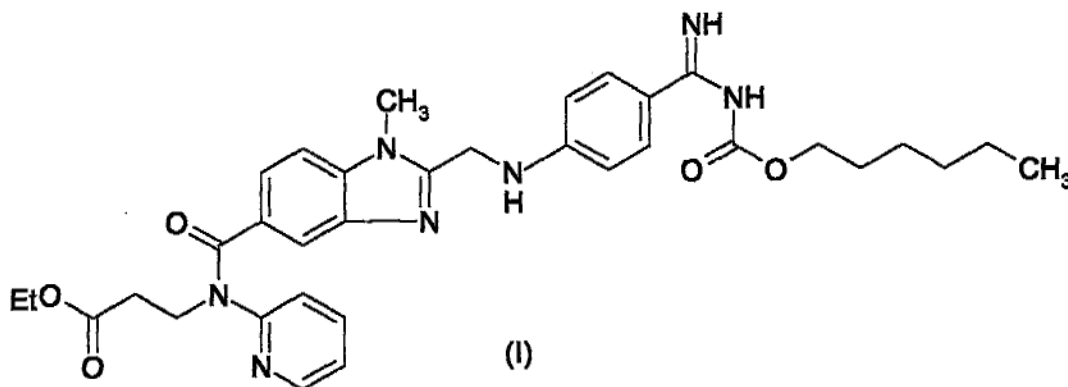
(57) Abstract: The invention relates to novel polymorphs of the active ingredient ethyl 3-[(2-{[4-(hexyloxy-carbonyl-amino-imino-methyl)phenylamino]methyl}-1-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonyl)pyridin-2-yl-amino]propionate, their preparation and their use as drugs.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Polymorphe des Wirkstoffs 3-[(2-{[4-(Hexyloxy-carbonyl-amino-imino-methyl)-phenylamino]methyl}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel.

WO 2006/131491 A1

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

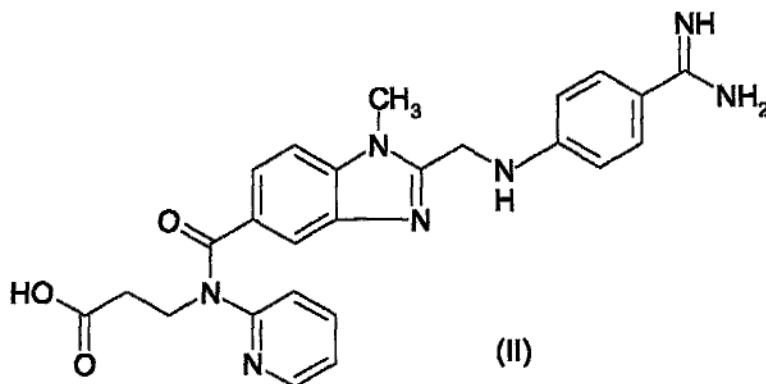
- 5 Die Erfindung betrifft neue Polymorphe des Wirkstoffs 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel. Dieser Wirkstoff mit der chemischen Formel



10

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-ethoxycarbonyl-ethyl)-amid bekannt. Bei

- 15 der Verbindung der Formel I handelt es sich um ein Doppel-Prodrug der Verbindung



d.h. die Verbindung der Formel I wird erst im Körper in die eigentlich wirksame Verbindung, nämlich die Verbindung der Formel II, umgewandelt. Hauptindikationsgebiet

der Verbindung der chemischen Formel I ist die postoperative Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und die Prophylaxe von Schlaganfällen.

Aufgabe der Erfindung ist es, neue Polymorphe der Verbindung der Formel I mit
5 vorteilhaften Eigenschaften für die pharmazeutische Anwendung bereitzustellen.

Die vorstehend genannten pharmakologisch wertvollen Eigenschaften der im Stand der Technik offenbarten disubstituierten bicyclischen Heterocyclen stellen die Grundvoraussetzung für eine wirksame Verwendung der Verbindungen als Arzneimittel
10 dar. Neben der eigentlichen Wirksamkeit für die gewünschte Indikation muß ein Wirkstoff 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.

15 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
20 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 niedri-
25 ger 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
30 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

1A₂₄

Schutz vor Feuchtigkeit ausgesetzt wird. Vorzugsweise sollte ein Arzneimittelwirkstoff 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.

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.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäßen Polymorphe der Verbindung der Formel I (Dabigatran etexilate) diese Aufgabe erfüllen und vorteilhafte Eigenschaften aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind daher die Polymorphe von 3-[(2-[[4-(Hexyloxy-carbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester mit den Bezeichnungen wasserfreie Form I, wasserfreie Form II und Tetrahydrat. Ein weiterer Erfindungsgegenstand sind pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend mindestens

eines der oben genannten Polymorphe sowie Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, welche zur Prophylaxe von Venenthrombosen und Schlaganfall geeignet sind und die erfindungsgemäßen Polymorphe enthalten.

- 5 Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die drei oben erwähnten polymorphen Formen des Wirkstoffs 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester, bevorzugt in kristalliner Form, gekennzeichnet durch Schmelzpunkte von $T_{\text{smp.}} = 135 \pm 3^\circ\text{C}$ (wasserfreie Form I), $T_{\text{smp.}} = 150 \pm 3^\circ\text{C}$ (wasserfreie Form II) bzw. $T_{\text{smp.}} = 90 \pm 5^\circ\text{C}$ (Tetrahydrat) (bestimmt über DSC; Auswertung über Peak-Maximum; Heizrate: $10^\circ\text{C}/\text{min}$). Das DSC-Diagramm der wasserfreien Form I zeichnet sich dadurch aus, dass vier weitere schwach endotherme Signale bei ca. 53, 75, 98 und 118°C zu beobachten sind. Diese Signale sind auf voll reversible fest-fest-Phasenübergänge zurückzuführen, d.h. im Temperaturbereich zwischen 53 – 75, 75 – 98, 98 – 118 und $118 - 135^\circ\text{C}$ existieren vier weitere Hochtemperaturphasen der wasserfreien Form I.

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

- Erfindungsgemäß erhält man die wasserfreie Form I von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester, indem man

- 25 a) 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester - Base unter Rückfluß in Essigsäureethylester löst,
b) die Lösung auf eine Temperatur von ca. 30°C bis 35°C abkühlt und weitere
30 60 Minuten bei dieser Temperatur rührt,
c) auf ca. 15°C bis 20°C abkühlt und weitere etwa 60 Minuten lang bei dieser Temperatur nachrührt,
d) die ausgefallenen Kristalle absaugt, mit Essigsäureethylester wäscht und

- e) das so erhaltene Produkt bei 40 bis 50 °C im Umluft-Trockenschrank trocknet.

Erfindungsgemäß erhält man die wasserfreie Form II von 3-[(2-[[4-(Hexyloxy-carbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-

5 carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester, indem man

- a) 3-[(2-[[4-(Hexyloxy-carbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester - Base mit wenig Essigsäureethylester versetzt,
- 10 b) die so erhaltene Suspension auf eine Temperatur von ca. 80 °C erwärmt, wobei eine klare Lösung entsteht,
- c) die Lösung ca. eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt,
- d) die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und
- e) das so erhaltene Produkt an der Luft trocknet.

15

Erfindungsgemäß erhält man das Tetrahydrat von 3-[(2-[[4-(Hexyloxy-carbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester, indem man

- 20 a) 3-[(2-[[4-(Hexyloxy-carbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester - Base unter Schütteln bei einer Temperatur von ca. 60 °C in Aceton/Wasser (80 : 20) löst,
- b) die Lösung auf eine Temperatur von ca. 30 °C abkühlt und in ein
- 25 verschließbares Gefäß filtriert,
- c) das verschlossene Gefäß mit der Lösung auf eine Temperatur von ca. -9 °C abkühlt und ca. 30 Minuten lang bei dieser Temperatur beläßt,
- d) ein auf -9 °C vorgekühltes Gemisch aus Aceton und Wasser (80 : 20) zugibt und die Mischung aufschüttelt,
- 30 e) die ausgefallenen Kristalle absaugt und mit einem auf -9 °C gekühlten Gemisch aus Aceton und Wasser (80 : 20) wäscht und
- f) das so erhaltene Produkt an der Luft bei Raumtemperatur trocknet.

Die erfindungsgemäßen kristallinen Formen von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester wurden mittels Röntgenpulverbeugung näher untersucht. Die erhaltenen Diagramme sind in Figuren 1 bis 3 dargestellt.

5

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

10 Tabelle 1: Röntgenpulverreflexe (bis zu $30^\circ 2\theta$) und Intensitäten (normalisiert) von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester (wasserfreie Form I)

2θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
3,39	26,07	1
4,31	20,51	1
4,87	18,12	10
5,62	15,70	1
7,28	12,14	1
7,43	11,88	1
8,82	10,02	69
10,46	8,45	100
11,56	7,65	25
12,92	6,84	11
13,25	6,67	32
13,78	6,42	50
14,12	6,27	12
14,36	6,16	9
14,67	6,03	5
15,49	5,72	63
16,61	5,33	28
17,76	4,99	4
18,03	4,92	12
18,93	4,69	4
20,12	4,41	65

B18

20,79	4,27	6
21,54	4,12	46
22,15	4,01	15
22,72	3,91	6
23,28	3,82	11
23,51	3,78	11
23,92	3,72	18
24,18	3,68	8
24,58	3,62	10
25,18	3,53	8
25,70	3,46	69
26,75	3,33	10
27,69	3,22	21
28,27	3,15	14
28,80	3,10	9
29,41	3,03	2
30,16	2,96	2

Tabelle 2: Röntgenpulverreflexe (bis zu $30^\circ 2\theta$) und Intensitäten (normalisiert) von 3-[(2-{[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester (wasserfreie Form II)

5

$2\theta [^\circ]$	$d [Å]$	$I/I_0 [\%]$
7,55	11,70	6
8,25	10,71	24
8,50	10,40	18
9,06	9,75	44
10,04	8,80	86
11,08	7,98	5
11,99	7,37	33
12,17	7,27	51
13,11	6,75	4
13,77	6,42	19
14,04	6,30	5
14,67	6,04	3
14,98	5,91	13
15,10	5,86	11
15,93	5,56	3
16,34	5,42	20
16,52	5,36	55
17,03	5,20	68
17,63	5,03	47
17,99	4,93	7
18,17	4,88	5
18,74	4,73	6
19,00	4,67	19
19,23	4,61	6
19,69	4,51	17
20,02	4,43	53
20,43	4,34	11
20,63	4,30	48
20,92	4,24	3
21,24	4,18	7
21,39	4,15	10
21,75	4,08	4
22,15	4,01	9

20
20

22,41	3,96	6
22,77	3,90	17
23,02	3,86	6
23,17	3,84	10
23,70	3,75	10
23,92	3,72	19
24,49	3,63	13
24,69	3,60	15
24,89	3,57	12
25,17	3,53	26
25,66	3,47	6
25,88	3,44	10
26,36	3,38	100
26,67	3,34	21
26,85	3,32	15
27,96	3,19	7
28,24	3,16	7
28,52	3,13	5
28,79	3,10	9
29,81	2,99	5
30,11	2,97	9

Tabelle 3: Röntgenpulverreflexe (bis zu $30^\circ 2\theta$) und Intensitäten (normalisiert) von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester (Tetrahydrat)

$2\theta [^\circ]$	$d [\text{\AA}]$	$I/I_0 [\%]$
4,67	18,91	100
6,63	13,32	2
8,10	10,90	45
9,36	9,44	20
9,82	9,00	52
10,55	8,38	2
11,18	7,91	32
11,91	7,42	2
12,57	7,04	10
13,01	6,80	9
13,52	6,54	5
14,05	6,30	23
14,59	6,06	18
15,52	5,70	8
15,99	5,54	10
16,31	5,43	8
16,56	5,35	14
16,94	5,23	21
17,76	4,99	16
18,62	4,76	33
18,93	4,68	26
19,69	4,51	10
20,10	4,42	15
20,56	4,32	52
20,86	4,26	7
21,38	4,15	19
21,83	4,07	24
22,51	3,95	22
23,10	3,85	34
24,04	3,70	33
24,74	3,60	83
25,23	3,53	8
25,58	3,48	12
26,35	3,38	9
26,96	3,30	21

28,31	3,15	9
28,87	3,09	2
29,32	3,04	5
23,92	3,72	19
24,49	3,63	13
24,69	3,60	15
24,89	3,57	12
25,17	3,53	26
25,66	3,47	6
25,88	3,44	10
26,36	3,38	100
26,67	3,34	21
26,85	3,32	15
27,96	3,19	7
28,24	3,16	7
28,52	3,13	5
28,79	3,10	9
29,81	2,99	5
30,11	2,97	9

In den voranstehenden Tabellen 1 bis 3 steht der Wert " $2\theta [^\circ]$ " für den Beugungswinkel in Grad und der Wert " $d [\text{\AA}]$ " für die bestimmten Abstände in $\text{\AA}$ zwischen den Gitterebenen.

Die Röntgenpulverdiagramme wurden im Rahmen der vorliegenden Erfindung mittels eines STOE STADI P – Diffraktometers, ausgerüstet mit einem ortsempfindlichen Detektor (OED) und einer Cu-Anode als Röntgenquelle und einem Primärmonochromator ($\text{CuK}_{\alpha 1}$ - Strahlung, $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA) aufgenommen.

23
23**Kurzbeschreibung der Abbildungen**

Figuren 1 bis 3 zeigen die Röntgenpulverdiffraktogramme der drei kristallinen
Formen von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-
5 1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester.

Figuren 4 - 6 zeigen die Thermoanalyse (DSC/TG) für die drei kristallinen Formen
von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-
1*H*-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester.

Beispiele

Die Schmelzpunkte wurden mittels DSC ermittelt, es wurde hierfür ein Gerät der Fa. Mettler-Toledo (Typ: DSC 821) eingesetzt. Als Schmelztemperatur wurde die Peak-Temperatur des entsprechenden Schmelzpeaks im DSC-Diagramm verwendet. Die Genauigkeit der angegebenen Schmelzpunkte beträgt etwa $\pm 3^\circ\text{C}$, beim Tetrahydrat $\pm 5^\circ\text{C}$, da das Tetrahydrat beim Schmelzen das in das Kristallgitter eingeschlossene Kristallwasser abgibt und dadurch ein sehr stark verbreitertes endothermes Signal resultiert.

- 10 Die Ausgangsverbindung 3-[(2-[[4-(Amino-hexyloxycarbonylimino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester kann beispielsweise wie in der internationalen Anmeldung WO 98/37075, Beispiel 113, beschrieben hergestellt werden.

15 Beispiel 1

3-[(2-[[4-(Amino-hexyloxycarbonylimino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester (wasserfreie Form I)

- 1500 g (2,389 Mol) 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethyl-ester – Base (wie in der WO 98/37075 beschrieben hergestellt) werden in 12 Liter Essigsäureethylester unter Rückfluß gelöst. Die Lösung auf 30-35 °C abkühlen. Nach wenigen Minuten begann das Produkt auszukristallisieren. Es wurde noch 60 Minuten lang bei 30-35 °C und weitere 60 Minuten bei 15-20 °C gerührt, dann der Niederschlag abgesaugt, mit 3 Liter Essigsäureethylester gewaschen und bei 40-50 °C im Umluft-Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 88,5 % der Theorie

29
25Beispiel 2

3-[(2-[(4-(Amino-hexyloxycarbonylimino-methyl)-phenylamino)-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester (wasserfreie Form II)

- 5 2.0 g 3-[(2-[(4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino)-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethyl-ester – Base (wie in der WO 98/37075 beschrieben hergestellt) wurden mit 10 ml Essigsäureethylester versetzt. Die hieraus resultierende Suspension wurde auf 80 °C erwärmt (Substanz geht in Lösung) und 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach ca.
10 30 Minuten unter Rückfluß fängt Form II an zu kristallisieren. Anschließend wurde die angefallene Substanz abfiltriert und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 85 % der Theorie

Beispiel 3

- 15 3-[(2-[(4-(Amino-hexyloxycarbonylimino-methyl)-phenylamino)-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester - Tetrahydrat
0.5 g 3-[(2-[(4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino)-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethyl-ester – Base (wie in der WO 98/37075 beschrieben hergestellt) werden in 5 ml einer
20 Mischung aus Aceton/Wasser = 80 : 20 bei 60 °C unter Schütteln gelöst. Lösung wurde auf ca. 30 °C abgekühlt und über einen Filter, beispielsweise über ein Sartorius Minisart-Filter SRP 15 in ein 10 ml Glasvial, filtriert und die Flasche verschlossen. Die Lösung wurde anschließend in einem Eis-/Ethanolgemisch auf ca. – 9 °C abgekühlt. Substanz begann von alleine zu kristallisieren. Nach ca. 30 Minuten im
25 Eisbad wurden ca. 3 ml auf – 9 °C abgekühlte Mischung Aceton /Wasser (80 : 20) zugesetzt, die Mischung aufgeschüttelt und anschließend über einen Filter, beispielsweise ein Rundfilter Schleicher & Schüll Nr. 595, abgesaugt.
Es wurde mit weiteren ca. 5 ml auf – 9 °C abgekühlter Mischung Aceton/Wasser (80 : 20) nachgespült. Die abfiltrierte Substanz wurde vom Rundfilter in eine Kristallisierschale abgeschabt und an der Luft bei Raumtemperatur getrocknet.
30

Ausbeute: 97 % der Theorie

26
26

15

Beispiel 4Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

5	Wirkstoff	75,0 mg
	Mannitol	50,0 mg
	Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

- 10 Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 5

- 15 Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

	Wirkstoff	35,0 mg
	Mannitol	100,0 mg
20	Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

- Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.
- 25 Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 6Tablette mit 50 mg Wirkstoff

- 30 Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg

27 27

16

(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

5 Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

10

Beispiel 7Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

15	(1) Wirkstoff	350,0 mg
	(2) Milchzucker	136,0 mg
	(3) Maisstärke	80,0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
	(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
20		600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden 25 Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 8Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

30

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg

2828

17

(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

5 Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

10

Beispiel 9Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

15 (1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

20

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-

25 Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 10Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

30 1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg

Polyethylensorbitanmonostearat

840,0 mg

2 000,0 mg

Beispiel 11

5

	Prozentuale Zusammensetzung				pro	pro
	Kern- material	Isolier- schicht	Wirkstoff schicht	Gesamt	Kapsel [mg]	Kapsel [mg]
Weinsäure	61,3	-	-	61,3	176,7	353,4
Gummi arabicum	3,1	2,8		5,9	17,0	34,0
Talkum	-	5,6	3,2	8,8	25,4	50,7
Hydroxypropylcellulose	-	-	4,0	4,0	11,5	23,1
Wirkstoff (bezogen auf die Base)	-	-	20,0	20,0	50,0	100,0
Summe				100,0	288,3	576,5

Beispiel 12

	Prozentuale Zusammensetzung				pro	pro
	Kern- material	Isolier- schicht	Wirkstoff schicht	Gesamt	Kapsel [mg]	Kapsel [mg]
Weinsäure	38,5	-	-	38,5	55,5	166,5
Gummi arabicum	1,9	1,7		3,6	5,2	15,6
Talkum	-	3,5	6,4	9,9	14,3	42,8
Hydroxypropylcellulose	-	-	8,0	8,0	11,5	34,6
Wirkstoff (bezogen auf die Base)	-	-	40,0	40,0	50,0	150,0
Summe				100,0	144,2	432,5

10

Die Herstellung und der Aufbau der Pellets gemäß Beispiel 11 und 12 wird in der WO 03/074056 ausführlich beschrieben.

30/30

Patentansprüche

1. 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester in
5 kristalliner Form, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 135 \pm 3^\circ\text{C}$ (wasserfreie Form I) (bestimmt über DSC; Auswertung über Peak-Maximum; Heizrate: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
- 10 2. 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester in kristalliner Form, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 150 \pm 3^\circ\text{C}$ (wasserfreie Form II) (bestimmt über DSC; Auswertung über Peak-Maximum; Heizrate: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
- 15 3. 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester - Tetrahydrat in kristalliner Form, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 90 \pm 5^\circ\text{C}$ unter gleichzeitiger Abgabe des ins Kristallgitter eingeschlossenen
20 Kristallwassers (Tetrahydrat) (bestimmt über DSC; Auswertung über Peak-Maximum; Heizrate: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
4. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur
25 Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung.
5. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe von Venenthrombosen und Schlag-
anfall.
- 30 6. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

3131

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

8. Verfahren zur Herstellung der wasserfreien Form I von 3-[(2-[[4-(Hexyloxy-carbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) 3-[(2-[[4-(Hexyloxy-carbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester - Base unter Rückfluß in Essigsäureethylester löst,
- b) die Lösung auf eine Temperatur von ca. 30 °C bis 35 °C abkühlt und weitere 60 Minuten bei dieser Temperatur rührt,
- c) auf ca. 15 °C bis 20 °C abkühlt und weitere etwa 60 Minuten lang bei dieser Temperatur nachrührt,
- d) die ausgefallenen Kristalle absaugt, mit Essigsäureethylester wäscht und
- e) das so erhaltene Produkt bei 40 bis 50 °C im Umluft-Trockenschrank trocknet.

9. Verfahren zur Herstellung der wasserfreien Form II von 3-[(2-[[4-(Hexyloxy-carbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) 3-[(2-[[4-(Hexyloxy-carbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester - Base mit wenig Essigsäureethylester versetzt,
- b) die so erhaltene Suspension auf eine Temperatur von ca. 80 °C erwärmt, wobei eine klare Lösung entsteht,
- c) die Lösung ca. eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt,
- d) die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und
- e) das so erhaltene Produkt an der Luft trocknet.

27
32

10. Verfahren zur Herstellung des Tetrahydrats von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester, dadurch gekennzeichnet, daß man

5

a) 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester - Base unter Schütteln bei einer Temperatur von ca. 60 °C in Aceton/Wasser (80 : 20) löst,

10

b) die Lösung auf eine Temperatur von ca. 30 °C abkühlt und in ein verschließbares Gefäß filtriert,

c) das verschlossene Gefäß mit der Lösung auf eine Temperatur von ca. -9 °C abkühlt und ca. 30 Minuten lang bei dieser Temperatur beläßt,

15

d) ein auf -9 °C vorgekühltes Gemisch aus Aceton und Wasser (80 : 20) zugibt und die Mischung aufschüttelt,

e) die ausgefallenen Kristalle absaugt und mit einem auf -9 °C gekühlten Gemisch aus Aceton und Wasser (80 : 20) wäscht und

f) das so erhaltene Produkt an der Luft bei Raumtemperatur trocknet.

20

11. 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester, wasserfreie Form I, erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 8.

25

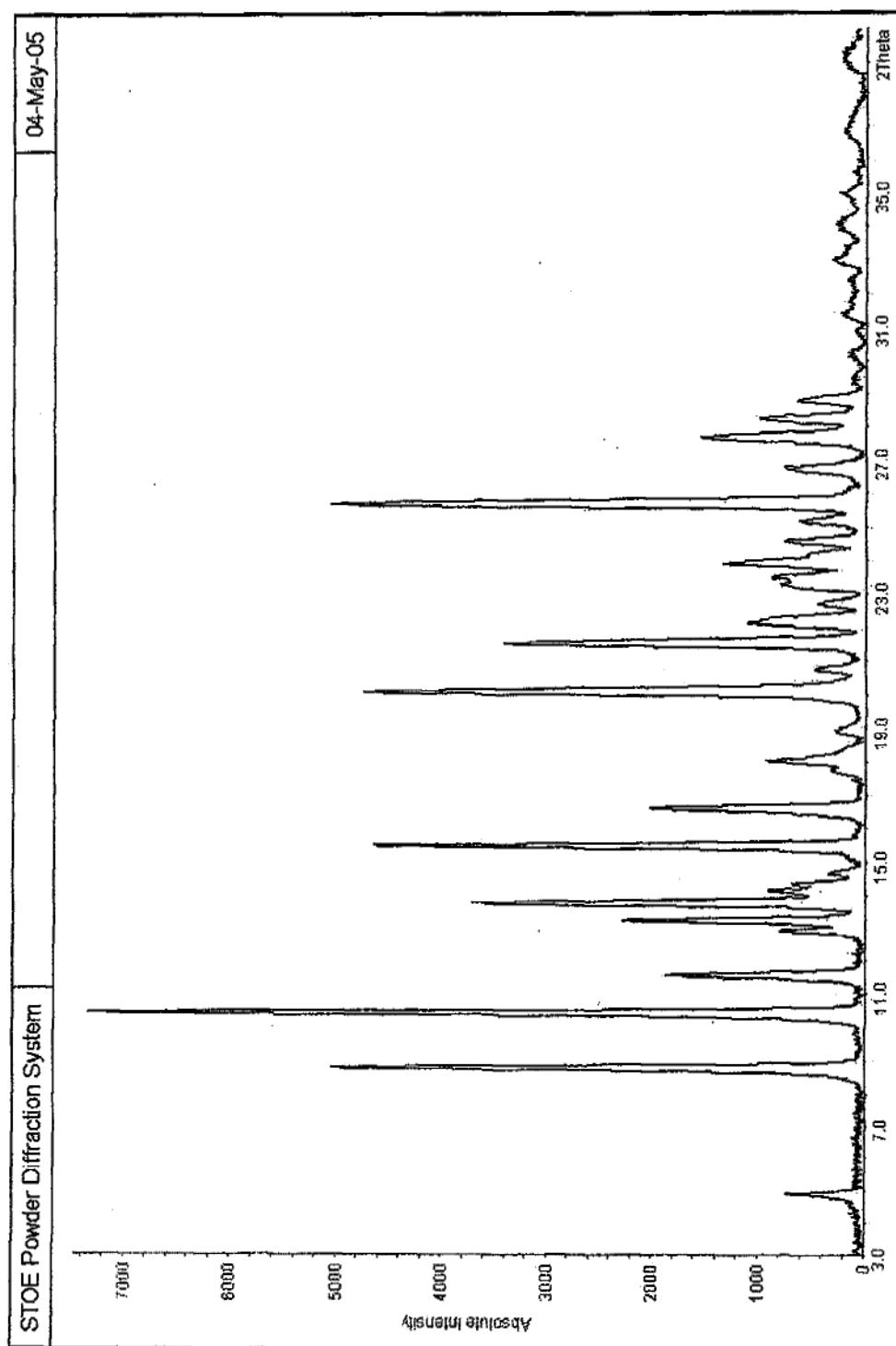
12. 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester, wasserfreie Form II, erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 9.

30

13. 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester - Tetrahydrat, erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 10.

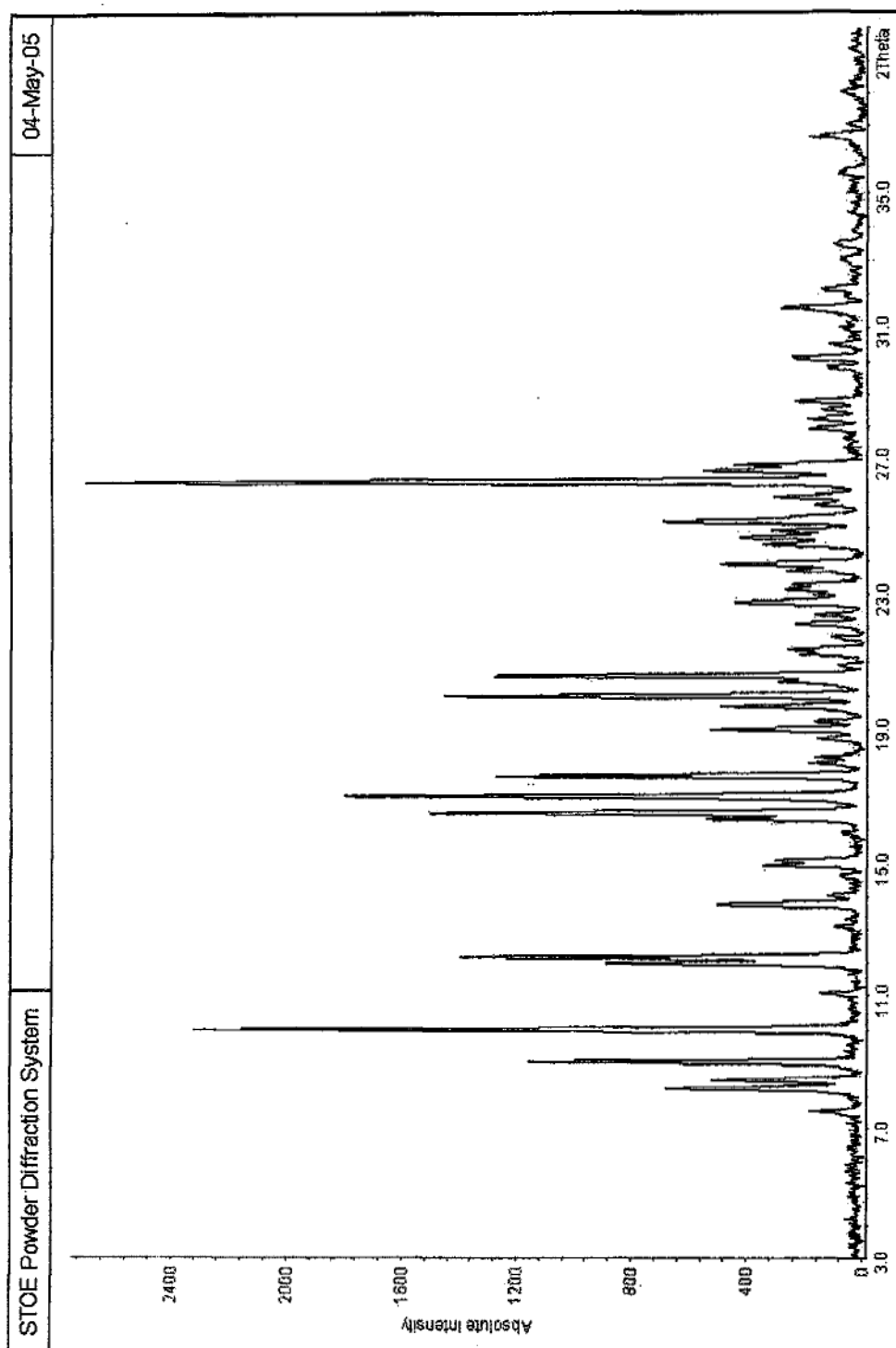
33
33

Figur 1: Röntgenpulverdiffraktogramm der wasserfreien Form I von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester



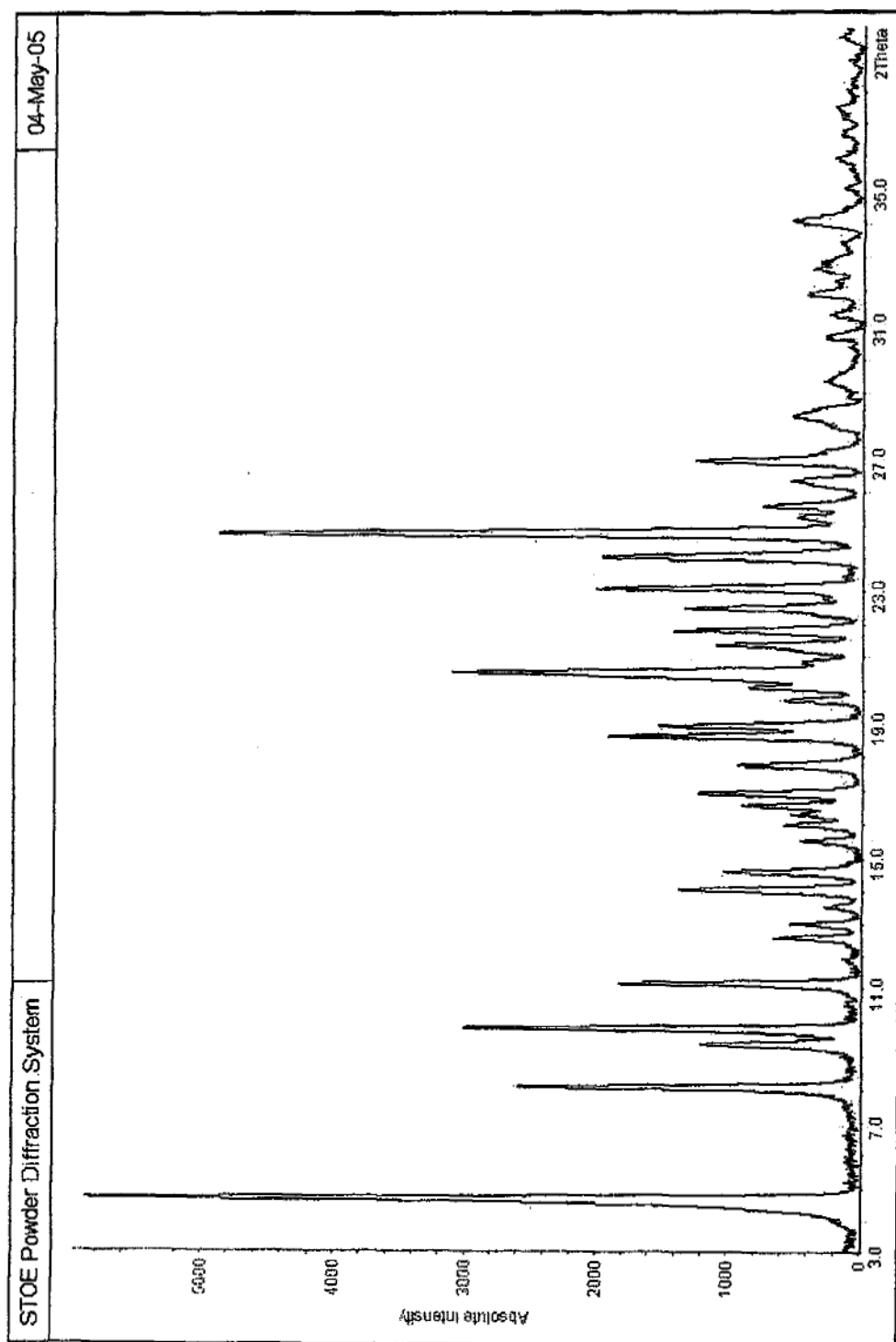
34
34

Figur 2: Röntgenpulverdiffraktogramm der wasserfreien Form II von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester



3835

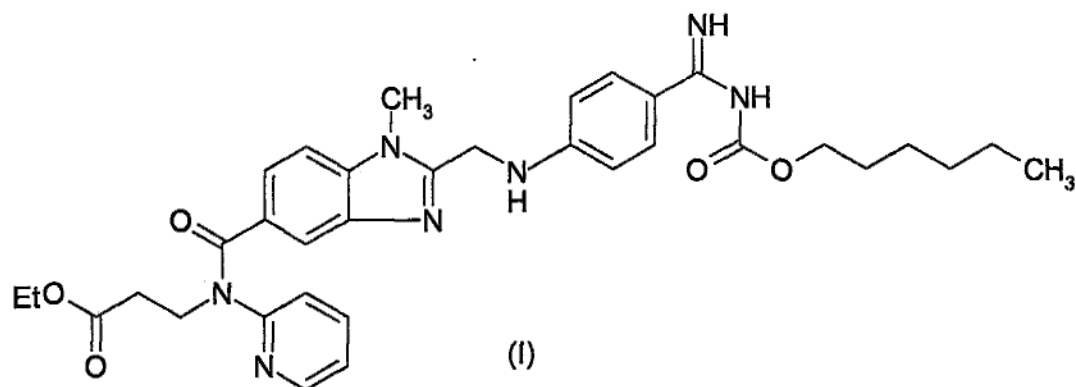
Figur 3: Röntgenpulverdiffraktogramm des Tetrahydrats von 3-[(2-[[4-(Hexyloxy-carbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester



39
39

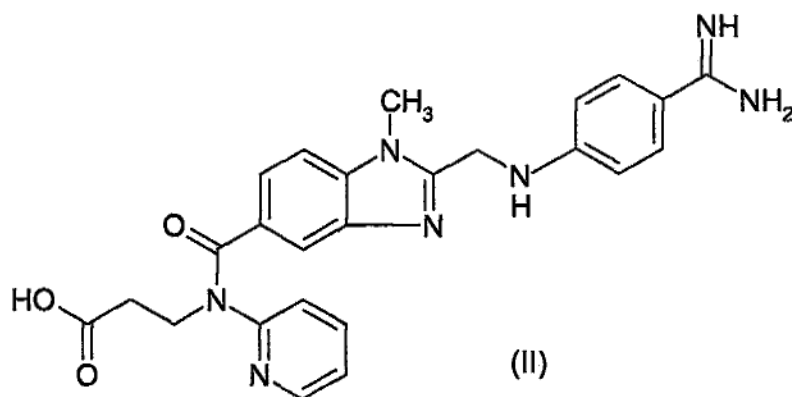
Formas polimórficas del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico

5 La invención se refiere a nuevas formas polimórficas del principio activo éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, a los procedimientos para su preparación y a su utilización como medicamentos. Este principio activo con la fórmula química



10

ya es conocido del documento WO 98/37075, en el que se dan a conocer compuestos con efecto inhibidor de la trombina y prolongador del tiempo de trombina, con el
 15 nombre *N*-(2-piridil)-*N*-(2-etoxycarboniletil)-amida del ácido 1-metil-2-[*N*-(4-(*N*-hexiloxycarbonilamidino)fenil)-amino-metil]-bencimidazol-5-il-carboxílico. En el caso del compuesto de la fórmula I se trata de un profármaco doble del compuesto



40
40

es decir que, sólo una vez en el cuerpo, el compuesto de la fórmula I se transforma en el compuesto propiamente activo, a saber el compuesto de la fórmula II. El campo de indicación principal del compuesto de la fórmula química I es la profilaxis postoperatoria de trombosis venosas profundas y la profilaxis de apoplejías.

5 Es misión de la invención poner a disposición nuevas formas polimórficas del compuesto de la fórmula I con propiedades ventajosas para la aplicación farmacéutica.

Las valiosas propiedades farmacológicas anteriormente citadas de los heterociclos bicíclicos disustituidos, dadas a conocer en el estado actual de la técnica, representan la premisa de base para una utilización eficaz de los compuestos como
10 medicamentos. Junto a la actividad propiamente dicha para la indicación deseada, un principio activo debe cumplir, además, otros requisitos con el fin de poder ser empleado como medicamento. Estos parámetros están ligados, en gran parte, con la naturaleza físico-química del principio activo.

Sin limitarlos a ellos, son ejemplos de estos parámetros la estabilidad del efecto
15 de la sustancia de partida bajo diferentes condiciones del entorno, la estabilidad en el transcurso de la preparación de la formulación farmacéutica, así como la estabilidad en las composiciones finales del medicamento. La sustancia activa medicamentosa utilizada para la preparación de las composiciones medicamentosas debería, por lo tanto, presentar una elevada estabilidad, la cual debe quedar garantizada también bajo
20 diferentes condiciones del entorno. Esto es forzosamente obligatorio con el fin de evitar que puedan encontrar aplicación composiciones medicamentosas en las que, junto al principio activo eficaz, estén contenidos, por ejemplo, productos de degradación del mismo. En uno de estos casos, un contenido en principio activo hallado anteriormente en formulaciones farmacéuticas podría ser menor que el
25 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 se deben proteger de la humedad durante el almacenamiento, por ejemplo mediante la adición de agentes de
30 secado adecuados o mediante el almacenamiento del medicamento en un entorno protegido de la humedad. Además, la absorción de humedad puede reducir el contenido en principio activo medicamentoso durante la preparación cuando el medicamento se expone al entorno sin ningún tipo de protección frente a la humedad. Por lo tanto, preferentemente, el principio activo medicamentoso sólo debería ser
35 higroscópico en pequeña medida.

41

Puesto que es importante la modificación cristalina de un principio activo para el contenido reproducible en principio activo de una forma de administración, existe la necesidad de esclarecer de la mejor manera posible el polimorfismo eventualmente existente de un principio activo presente en forma cristalina. En la medida en que se presenten diferentes modificaciones polimórficas de un principio activo, debería quedar garantizado que la modificación cristalina de la sustancia no varíe en la posterior preparación del medicamento. En caso contrario, esto podría afectar negativamente la actividad reproducible del medicamento.

Otro criterio que, bajo determinadas circunstancias, es extraordinariamente importante en función de la elección de la formulación o de la elección del procedimiento de preparación de la formulación es la solubilidad del principio activo. Por ejemplo, si se ponen a disposición soluciones medicamentosas (por ejemplo para infusiones), entonces no se puede prescindir de una solubilidad suficiente del principio activo en disolventes fisiológicamente compatibles. También es de gran importancia una suficiente solubilidad del principio activo para medicamentos a administrar por vía oral.

La presente invención se fundamenta en la misión de poner a disposición un principio activo medicamentoso, el cual no sólo se caracteriza por una elevada eficacia farmacológica, sino que además pueda cumplir con las exigencias físico-químicas anteriormente citadas.

Sorprendentemente se encontró, ahora, que las formas polimórficas del compuesto de la fórmula I conformes con la invención (etexilatos de dabigatran) cumplen este cometido y presentan propiedades ventajosas.

Objeto de la invención son, por lo tanto, las formas polimórficas del éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico con las referencias Forma I anhidra, Forma II anhidra y tetrahidrato. Otro objeto de la invención son las composiciones farmacéuticas que contienen al menos una de las formas polimórficas anteriormente citadas, así como procedimientos para la preparación de medicamentos, que sean adecuados para la profilaxis de trombosis vasculares y apoplejía, y que contienen las formas polimórficas conformes a la invención.

Una primera misión de la presente invención son por lo tanto las tres formas polimórficas del principio activo, éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, preferentemente en forma cristalina,

42

caracterizadas por los puntos de fusión $T_{\text{fusión}} = 135 \pm 3^\circ\text{C}$ (Forma I anhidra), $T_{\text{fusión}} = 150 \pm 3^\circ\text{C}$ (Forma II anhidra) y, respectivamente, $T_{\text{fusión}} = 90 \pm 5^\circ\text{C}$ (tetrahidrato) (determinados por DSC; evaluación por pico máximo; tasa de calefacción: $10^\circ\text{C}/\text{min}$). El diagrama de DSC de la Forma I anhidra se caracteriza porque se pueden observar

5 otras cuatro señales débilmente endotérmicas a aproximadamente 53, 75, 98 y 118°C . Estas señales se pueden atribuir a transiciones de fase sólido-sólido totalmente reversibles, es decir que en el intervalo de temperaturas comprendido entre 53 – 75, 75 – 98, 98 – 118 y $118 - 135^\circ\text{C}$ existen otras cuatro fases de alta temperatura de la Forma I anhidra.

10 Otro cometido de la invención son los procedimientos para la preparación selectiva de las tres formas polimórficas, así como las modificaciones que se pueden obtener según estos procedimientos.

Conforme con la invención, la Forma I anhidra del éster etílico del ácido 3-[(2-
15 {4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico se obtiene

- a) disolviendo bajo reflujo base de éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico en éster etílico del ácido acético,
- 20 b) enfriando la solución a una temperatura de aproximadamente 30°C hasta 35°C y agitando otros 60 minutos a esta temperatura,
- c) enfriando a aproximadamente 15°C hasta 20°C y continuando con la agitación durante aproximadamente 60 minutos a esta temperatura,
- d) filtrando con succión los cristales precipitados, lavándolos con acetato de etilo, y
- 25 e) secando a 40 hasta 50°C en la estufa de secado con aire ambiental el producto así obtenido.

Conforme con la invención, la Forma II anhidra del éster etílico del ácido 3-[(2-
30 {4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico se obtiene

- a) añadiendo a la base del éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico un poco de éster etílico del ácido acético,
- b) calentando la suspensión, así obtenida, a una temperatura de aproximadamente
- 35 80°C , por lo que se forma una solución transparente,

43
43

- c) calentando la solución a reflujo aproximadamente durante una hora,
- d) separando por filtración los cristales precipitados, y
- e) secando al aire el producto así obtenido.

5 Conforme con la invención, el tetrahidrato 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 se obtiene

- a) disolviendo bajo agitación la base del éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-
10 (hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil]-piridin-2-il-amino]-propiónico en acetona/agua (80:20) a una temperatura de aproximadamente 60°C,
- b) enfriando la solución a una temperatura de aproximadamente 30°C y filtrándola a un recipiente que pueda cerrarse,
- 15 c) enfriando el recipiente cerrado con la solución a una temperatura de aproximadamente -9°C y dejándolo reposar durante aproximadamente 30 minutos a esta temperatura,
- d) añadiendo una mezcla de acetona y agua refrigerada previamente a -9°C una mezcla de acetona y agua (80 :20) previamente refrigerada y agitando la mezcla,
- 20 e) filtrando con succión los cristales precipitados y lavándolos con una mezcla de acetona y agua (80 : 20) refrigerada a -9°C, y
- f) secando al aire a la temperatura ambiente el producto así obtenido.

25 Las formas cristalinas conformes con la invención del éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonil amino-imino-metil)-fenilamino]-metil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil]-piridin-2-il-amino]-propiónico se examinaron con más detalle por refracción de rayos X del polvo. Los diagramas obtenidos se muestran en las Figuras 1 a 3.

Las siguientes Tablas 1 a 3 muestran los datos obtenidos en estos análisis:

30

Tabla 1: Reflexiones de rayos X del polvo (hasta 30° 2 Θ) e intensidades (normalizadas) del éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonil amino-imino-metil)-fenilamino]-metil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil]-piridin-2-il-amino]-propiónico (Forma I anhidra)

35

44
44

$2\theta [^\circ]$	$d [\text{\AA}]$	$I/I_0 [\%]$
3,39	26,07	1
4,31	20,51	1
4,87	18,12	10
5,62	15,70	1
7,28	12,14	1
7,43	11,88	1
8,82	10,02	69
10,46	8,45	100
11,56	7,65	25
12,92	6,84	11
13,25	6,67	32
13,78	6,42	50
14,12	6,27	12
14,36	6,16	9
14,67	6,03	5
15,49	5,72	63
16,61	5,33	28
17,76	4,99	4
18,03	4,92	12
18,93	4,69	4
20,12	4,41	65
20,79	4,27	6
21,54	4,12	46
22,15	4,01	15
22,72	3,91	6
23,28	3,82	11
23,51	3,78	11

45
45

23,92	3,72	18
24,18	3,68	8
24,58	3,62	10
25,18	3,53	8
25,70	3,46	69
26,75	3,33	10
27,69	3,22	21
28,27	3,15	14
28,80	3,10	9
29,41	3,03	2
30,16	2,96	2

5 Tabla 2: Reflexiones de rayos X del polvo (hasta $30^\circ 2\theta$) e intensidades (normalizadas) del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonil-amino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (Forma II anhidra)

2θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
7,55	11,70	6
8,25	10,71	24
8,50	10,40	18
9,06	9,75	44
10,04	8,80	86
11,08	7,98	5
11,99	7,37	33
12,17	7,27	51
13,11	6,75	4
13,77	6,42	19
14,04	6,30	5
14,67	6,04	3

46

14,98	5,91	13
15,10	5,86	11
15,93	5,56	3
16,34	5,42	20
16,52	5,36	55
17,03	5,20	68
17,63	5,03	47
17,99	4,93	7
18,17	4,88	5
18,74	4,73	6
19,00	4,67	19
19,23	4,61	6
19,69	4,51	17
20,02	4,43	53
20,43	4,34	11
20,63	4,30	48
20,92	4,24	3
21,24	4,18	7
21,39	4,15	10
21,75	4,08	4
22,15	4,01	9
22,41	3,96	6
22,77	3,90	17
23,02	3,86	6
23,17	3,84	10
23,70	3,75	10
23,92	3,72	19
24,49	3,63	13
24,69	3,60	15
24,89	3,57	12
25,17	3,53	26
25,66	3,47	6
25,88	3,44	10
26,36	3,38	100

47
47

26,67	3,34	21
26,85	3,32	15
27,96	3,19	7
28,24	3,16	7
28,52	3,13	5
28,79	3,10	9
29,81	2,99	5
30,11	2,97	9

5 Tabla 3: Reflexiones de rayos X del polvo (hasta 30° 2 θ) e intensidades (normalizadas) del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (tetrahidrato)

2 θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
4,67	18,91	100
6,63	13,32	2
8,10	10,90	45
9,36	9,44	20
9,82	9,00	52
10,55	8,38	2
11,18	7,91	32
11,91	7,42	2
12,57	7,04	10
13,01	6,80	9
13,52	6,54	5
14,05	6,30	23
14,59	6,06	18
15,52	5,70	8
15,99	5,54	10
16,31	5,43	8
16,56	5,35	14

48
48

16,94	5,23	21
17,76	4,99	16
18,62	4,76	33
18,93	4,68	26
19,69	4,51	10
20,10	4,42	15
20,56	4,32	52
20,86	4,26	7
21,38	4,15	19
21,83	4,07	24
22,51	3,95	22
23,10	3,85	34
24,04	3,70	33
24,74	3,60	83
25,23	3,53	8
25,58	3,48	12
26,35	3,38	9
26,96	3,30	21
28,31	3,15	9
28,87	3,09	2
29,32	3,04	5
23,92	3,72	19
24,49	3,63	13
24,69	3,60	15
24,89	3,57	12
25,17	3,53	26
25,66	3,47	6
25,88	3,44	10
26,36	3,38	100
26,67	3,34	21
26,85	3,32	15
27,96	3,19	7
28,24	3,16	7
28,52	3,13	5

28,79	3,10	9
29,81	2,99	5
30,11	2,97	9

En las Tablas 1 a 3 anteriores, el valor " $2\theta [^\circ]$ " representa el ángulo de refracción en grados y el valor " $d [\text{\AA}]$ " las distancias determinadas en $\text{\AA}$ entre los
5 planos de la red.

Los diagramas de rayos X se tomaron en el marco de la presente invención mediante un difractómetro STOE STADI P, equipado con un detector sensible de posición (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X y un generador monocromático primario (radiación $\text{CuK}\alpha 1$, $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA).
10

Breve descripción de las figuras

Las Figuras 1 a 3 muestran los difractogramas por rayos X del polvo de las tres formas cristalinas del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-
15 -metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-
-propiónico.

Las Figuras 4 a 6 muestran los difractogramas por rayos X del polvo de las tres formas cristalinas del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-
20 -metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-
-propiónico.

Ejemplos

Los puntos de fusión se determinaron mediante DSC (calorimetría de barrido
25 diferencial), utilizando en este caso un aparato de la razón social Mettler-Toledo (Tipo: DSC 821). Como temperatura de fusión se utilizó el pico de temperatura del correspondiente pico de fusión en el diagrama DSC. La exactitud de los puntos de fusión indicados es aproximadamente $\pm 3^\circ\text{C}$, en el caso del tetrahidrato $\pm 5^\circ\text{C}$, puesto que el tetrahidrato durante la fusión pierde el agua de cristalización encerrada en la
30 red cristalina resultando por ello una señal endotérmica muy extendida.

El compuesto de partida éster etílico de ácido 3-[(2-[[4-(amino-hexiloxicarbonil-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-

50

-propiónico se puede preparar, por ejemplo, tal como se describe en el documento de solicitud internacional WO 98/37075, Ejemplo 113.

Ejemplo 1

5 Éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(amino-hexiloxycarbonilimino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (Forma I anhidra)

1500 g (2,389 mol) de la base del éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (preparado tal como se describe en el documento WO 98/37075) se disuelven bajo reflujo en 12 litros de acetato de etilo. Enfriar la solución a 30-35°C. Al cabo de unos pocos minutos empezó a cristalizar el producto. Se siguió agitando durante 60 minutos a 30-35°C y otros 60 minutos a 15-20°C, después se filtró con succión el precipitado, se lavó con 3 litros de acetato de etilo y se secó al aire a 40-50°C en la estufa de secado.

15 Rendimiento: 88,5% del valor teórico.

Ejemplo 2

Éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(amino-hexiloxycarbonilimino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (Forma II anhidra)

20 A 2,0 g de la base del éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (preparado tal como se describe en el documento WO 98/37075) se añadieron 10 litros de acetato de etilo. La suspensión resultante de esto se calentó a 80°C (la sustancia se disuelve) y se hierve a reflujo durante 1 hora. Al cabo de aproximadamente 30 minutos a reflujo la Forma II comienza a cristalizar. A continuación, la sustancia precipitada se separa por filtración y se seca al aire.

Rendimiento: 85% del valor teórico

Ejemplo 3

30 Tetrahidrato del éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(amino-hexiloxycarbonilimino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico

0,5 de la base del éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (preparado tal como se describe en el documento WO 98/37075) se disuelven bajo agitación en 5 ml de una mezcla de acetona/agua = 80:20 a 60°C. La

51

solución se enfrió a aproximadamente 30°C y se filtró a través de un filtro, por ejemplo un filtro Sartorius Minisart SRP 15 a un vial de vidrio de 10 ml, y se cierra el frasco. La solución se enfrió a continuación en una mezcla de hielo/etanol a aproximadamente -9°C. La sustancia comenzó a cristalizar por sí sola. Al cabo de aproximadamente 30 minutos en el baño de hielo, se añadieron aproximadamente 3 ml de la mezcla de acetona/agua (80 : 20) refrigerada a -9 °C, la mezcla se agitó y, a continuación, se filtró con succión a través de un filtro, por ejemplo un filtro redondo Schleicher & Schüll nº 595.

Se siguió lavando con aproximadamente 5 ml más de la mezcla de acetona/agua (80 : 20) refrigerada a -9°C. La sustancia separada por filtración se desprendió del filtro redondo por raspado a una cápsula de cristalización y se secó al aire a la temperatura ambiente.

Rendimiento: 97 del valor teórico

15 Ejemplo 4

Ampolla seca con 75 mg de principio activo por cada 10 ml

Composición:

principio activo	75,0 mg
20 manitol	50,0 mg
agua para fines de inyección hasta	10,0 ml

Preparación:

El principio activo y el manitol se disuelven en agua. Después del envasado, se liofiliza. La disolución para formar la solución lista para ser usada se efectúa con agua para fines de inyección.

Ejemplo 5

Ampolla seca con 35 mg de principio activo por cada 2 ml

30

Composición:

principio activo	35,0 mg
manitol	100,0 mg
35 agua para fines de inyección hasta	2,0 ml

Preparación:

El principio activo y el manitol se disuelven en agua. Después del envasado, se liofiliza.

La disolución para formar la solución lista para ser usada se efectúa con agua
5 para fines de inyección.

Ejemplo 6**Comprimido con 50 mg de principio activo**10 **Composición:**

(1) principio activo	50,0 mg
(2) lactosa	98,0 mg
(3) almidón de maíz	50,0 mg
(4) polivinilpirrolidona	15,0 mg
15 (5) estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al
20 granulado seco se añade por mezcladura (5). A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos, con faceta por ambas caras y muesca parcial en una cara.
Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo 725 **Comprimido con 350 mg de principio activo****Composición:**

(1) principio activo	350,0 mg
(2) lactosa	136,0 mg
30 (3) almidón de maíz	80,0 mg
(4) polivinilpirrolidona	30,0 mg
(5) estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

35 **Preparación:**

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado secado se añade por mezclado (5). A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos, con faceta por ambas caras y muesca parcial en una cara. Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

5

Ejemplo 8Cápsulas con 50 mg de principio activo

Composición:

10	(1) principio activo	50,0 mg
	(2) almidón de maíz secado	58,0 mg
	(3) lactosa pulverizada	50,0 mg
	(4) estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
		160,0 mg

15

Preparación:

(1) se mezcla por trituración con (3). Esta mezcla triturada se añade a la mezcla a base de (2) y (4) bajo intensa mezclado.

Esta mezcla en polvo se envasa en una máquina para el envasado de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura del tamaño 3.

20

Ejemplo 9Cápsulas con 350 mg de principio activo

25 Composición:

	(1) principio activo	350,0 mg
	(2) almidón de maíz secado	46,0 mg
	(3) lactosa pulverizada	30,0 mg
	(4) estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
30		430,0 mg

Preparación:

(1) se mezcla por trituración con (3). Esta mezcla triturada se añade a la mezcla a base de (2) y (4) bajo intensa mezclado.

54
54

Esta mezcla en polvo se envasa en una máquina para el envasado de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura del tamaño 0.

Ejemplo 10

5 Supositorios con 100 mg de principio activo

1 supositorio contiene:

	principio activo	100,0 mg
	polietilenglicol (P.M. 1500)	600,0 mg
10	polietilenglicol (P.M. 6000)	460,0 mg
	monoestearato de polietilensorbitano	<u>840,0 mg</u>
		2000,0 mg

Ejemplo 11

15

	Composición porcentual				por	por
	Material del núcleo	Capa aislante	Capa de principio activo	Total	cápsula [mg]	cápsula [mg]
Ácido tartárico	61,3	-	-	61,3	176,7	353,4
Goma arábica	3,1	2,8		5,9	17,0	34,0
Talco	-	5,6	3,2	8,8	25,4	50,7
Hidroxipropilcelulosa	-	-	4,0	4,0	11,5	23,1
Principio activo (referido a la base)	-	-	20,0	20,0	50,0	100,0
Suma				100,0	288,3	576,5

55
55Ejemplo 12

	Composición porcentual				por cápsula [mg]	por cápsula [mg]
	Material del núcleo	Capa aislante	Capa de principio activo	Total		
Acido tartárico	38,5	-	-	38,5	55,5	166,5
Goma arábica	1,9	1,7		3,6	5,2	15,6
Talco	-	3,5	6,4	9,9	14,3	42,8
Hidroxipropilcelulosa	-	-	8,0	8,0	11,5	34,6
Principio activo (referido a la base)	-	-	40,0	40,0	50,0	150,0
Suma				100,0	144,2	432,5

- 5 La preparación y la constitución de los gránulos conforme a los Ejemplos 11 y 12 se describe ampliamente en el documento WO 03/074056.

10

15

20

56

Reivindicaciones

1. Éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico en forma cristalina, caracterizado por un punto de fusión $T_{\text{fusión}} = 135 \pm 3^\circ\text{C}$ (Forma I anhidra) (determinado por DSC; evaluación a través del pico máximo; tasa de calefacción: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
5
2. Éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico en forma cristalina, caracterizado por un punto de fusión $T_{\text{fusión}} = 150 \pm 3^\circ\text{C}$ (Forma II anhidra) (determinado por DSC; evaluación a través del pico máximo; tasa de calefacción: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
10
3. Tetrahidrato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonil amino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico en forma cristalina, caracterizado por un punto de fusión $T_{\text{fusión}} = 90 \pm 5^\circ\text{C}$ liberando al mismo tiempo el agua de cristalización encerrada en la red cristalina (tetrahidrato) (determinado por DSC; evaluación a través del pico máximo; tasa de calefacción: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
15
4. Utilización de un compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento con efecto prolongador del tiempo de trombina.
20
5. Utilización de un compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para la profilaxis de trombosis venosas y apoplejía.
25
6. Preparado farmacéutico, que contiene un compuesto conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, eventualmente junto con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.
30
7. Procedimiento para la preparación de un medicamento conforme a la reivindicación 6, caracterizado porque un compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3 se incorpora, por vía no química, a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.
35
8. Procedimiento para la preparación de la Forma I anhidra 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, caracterizado porque

SA
57

- a) base de éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-
-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-
propiónico se disuelve bajo reflujo en éster etílico del ácido acético,
b) la solución se enfría a una temperatura de aproximadamente 30°C hasta 35°C y se
5 agita durante 60 minutos más a esta temperatura,
c) se enfría a aproximadamente 15°C hasta 20°C y se sigue agitando durante
aproximadamente 60 minutos a esta temperatura,
d) los cristales precipitados se filtran con succión, se lavan con acetato de etilo, y
e) el producto, así obtenido, se seca a 40 hasta 50°C en la estufa de secado con aire
10 ambiental.

9. Procedimiento para la preparación de la Forma II anhidra 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, caracterizado porque

- a) a la base del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-
15 -fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-
-propiónico se añade un poco de éster etílico del ácido acético,
b) la suspensión, así obtenida, se calienta a una temperatura de aproximadamente
80°C, por lo que se forma una solución transparente,
c) la solución se calienta a reflujo aproximadamente durante una hora,
20 d) los cristales precipitados se separan por filtración, y
e) el producto, así obtenido, se seca al aire.

10. Procedimiento para la preparación del tetrahidrato 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, caracterizado porque

- 25 a) la base 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 se disuelve bajo agitación en acetona/agua (80 :20) a una temperatura
de aproximadamente 60°C,
b) la solución se enfría a una temperatura de aproximadamente 30°C y se filtra a un
30 recipiente que se pueda cerrar,
c) el recipiente cerrado con la solución se enfría a una temperatura de aproxima-
damente - 9°C y se deja reposar durante aproximadamente 30 minutos a esta
temperatura,
d) se añade una mezcla de acetona y agua (80 : 20) refrigerada previamente a -9°C y
35 la mezcla se agita,

58
58

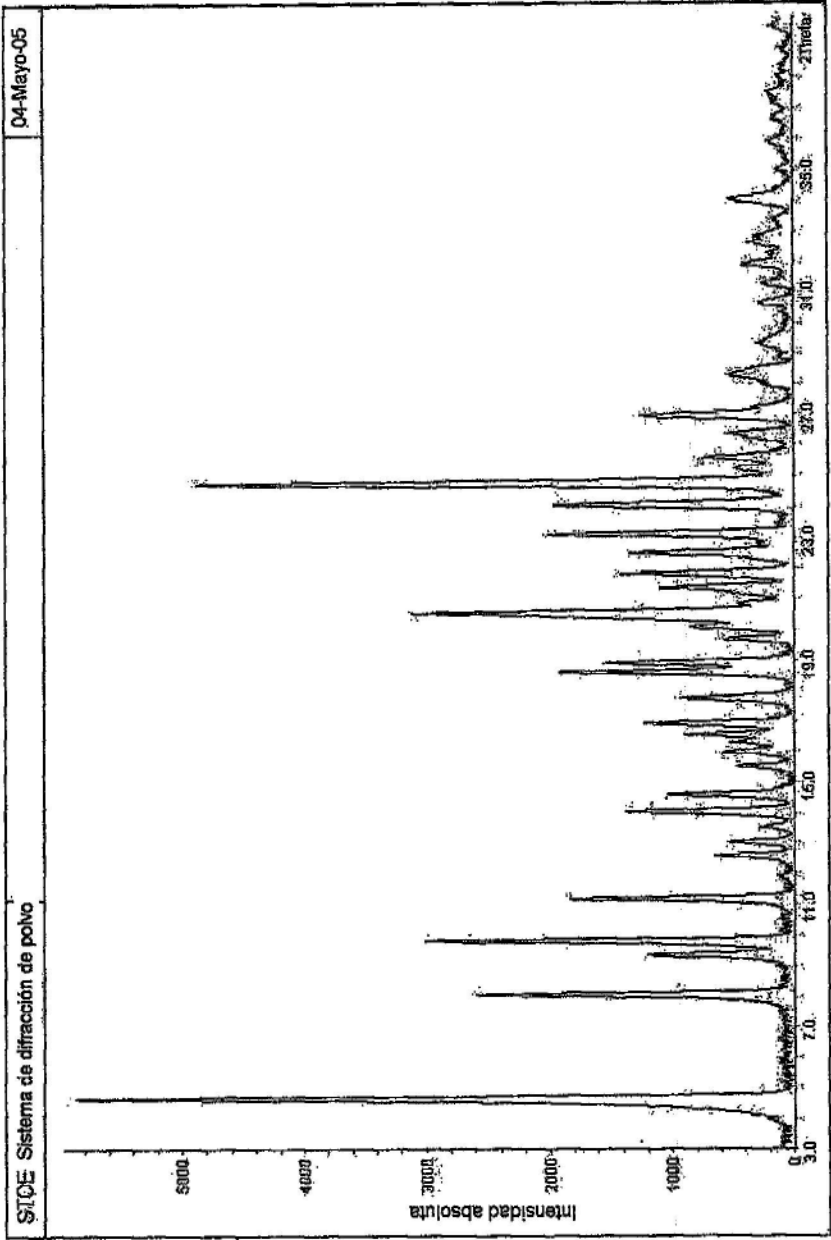
- e) los cristales precipitados se filtran con succión y se lavan con una mezcla de acetona y agua (80 : 20) refrigerada a -9°C, y
- f) el producto, así obtenido, se seca al aire a la temperatura ambiente.

5 11. Forma I anhidra 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, que se puede obtener según el procedimiento conforme a la reivindicación
8.

10 12. Forma II anhidra 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, que se puede obtener según el procedimiento conforme a la reivindicación
9.

15 13. Tetrahidrato 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, que se puede obtener según el procedimiento conforme a la reivindicación
10.

Figura 3: difractograma por rayos X de polvo del tetrahidrato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/062847

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/12 A61K31/4402 A61K31/4184

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)
C07D A61K

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/37075 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 27 August 1998 (1998-08-27) cited in the application page 94; example 90	1-13
A	DE 103 39 862 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG) 24 March 2005 (2005-03-24) Page 10, lines 1-4 of paragraph 0026. (Beispiel 1)	1-13

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

Date of the actual completion of the international search

24 August 2006

Date of mailing of the international search report

31/08/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Deutsch, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/062847

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9837075	A	27-08-1998	AT 239712 T 15-05-2003
			AU 742593 B2 10-01-2002
			AU 6399198 A 09-09-1998
			BG 64558 B1 29-07-2005
			BG 103655 A 29-02-2000
			BR 9807843 A 19-06-2001
			CA 2277949 A1 27-08-1998
			CN 1248251 A 22-03-2000
			DK 966454 T3 01-09-2003
			EA 3697 B1 28-08-2003
			EE 9900359 A 15-02-2000
			EP 0966454 A1 29-12-1999
			ES 2199426 T3 16-02-2004
			HK 1025096 A1 01-11-2002
			HR 980082 A2 31-10-1998
			HU 0001116 A2 28-05-2001
			IL 130812 A 18-12-2005
			JP 3343359 B2 11-11-2002
			JP 2001509815 T 24-07-2001
			NO 993945 A 15-10-1999
			NZ 337323 A 24-11-2000
			PL 335154 A1 10-04-2000
			PT 966454 T 30-09-2003
			SK 112199 A3 16-05-2000
			TR 9902017 T2 21-10-1999
			TW 588047 B 21-05-2004
DE 10339862	A1	24-03-2005	AU 2004274139 A1 31-03-2005
			CA 2537054 A1 31-03-2005
			EP 1660482 A1 31-05-2006
			WO 2005028468 A1 31-03-2005
			MX PA06001959 A 17-05-2006



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: 07-128261 (22) Fecha de solicitud: 04-12-2003	(51) Int Cl: C07D 401/012
(30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 102005025728.3 04/06/2005 DE	(71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
	(72) Inventor(es) PETER SIEGER Y OTROS
	(74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 04/01/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 01/06/2006 No. de solicitud PCT/EP2006/062847	(87) Publicación internacional Fecha: 14/12/2006 N° publicación: WO 2006/131491 A1
(54) Título: FORMAS POLIMÓRFICAS DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1-METIL-1H-BENZIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÓNICO	

Reivindicación(es):

1. Éster etílico del ácido 3-{{2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil}-piridin-2-il-amino}-propiónico en forma cristalina, caracterizado por un punto de fusión $T_{\text{fusión}} = 135 \pm 3^\circ\text{C}$ (Forma I anhidra) (determinado por DSC; evaluación a través del pico máximo; tasa de calefacción: 10°C/min).

2. Éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico en forma cristalina, caracterizado por un punto de fusión $T_{\text{fusión}} = 150 \pm 3^\circ\text{C}$ (Forma II anhidra) (determinado por DSC; evaluación a través del pico máximo; tasa de calefacción: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).

3. Tetrahidrato 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 en forma cristalina, caracterizado por un punto de fusión $T_{\text{fusión}} = 90 \pm 5^\circ\text{C}$ liberando al mismo tiempo el agua de cristalización encerrada en la red cristalina (tetrahidrato) (determinado por DSC; evaluación a través del pico máximo; tasa de calefacción: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).

4. Utilización de un compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento con efecto prolongador del tiempo de trombina.

5. Utilización de un compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para la profilaxis de trombosis venosas y apoplejía.

6. Preparado farmacéutico, que contiene un compuesto conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, eventualmente junto con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

7. Procedimiento para la preparación de un medicamento conforme a la reivindicación 6, caracterizado porque un compuesto conforme a una de las reivindicaciones

1 a 3 se incorpora, por vía no química, a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

8. Procedimiento para la preparación de la Forma I anhidra del éster etílico del ácido 3-[(2-{4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino}-metil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil]-píridin-2-il-amino]-propiónico, caracterizado porque

- base de éster etílico del ácido 3-[(2-[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)--fenilamino]-metil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil]-piridin-2-il-amino]-propiónico se disuelve bajo reflujo en éster etílico del ácido acético,
- la solución se enfría a una temperatura de aproximadamente 30°C hasta 35°C y se agita durante 60 minutos más a esta temperatura,
- se enfría a aproximadamente 15°C hasta 20°C y se sigue agitando durante aproximadamente 60 minutos a esta temperatura,
- los cristales precipitados se filtran con succión, se lavan con acetato de etilo, y
- el producto, así obtenido, se seca a 40 hasta 50°C en la estufa de secado con aire ambiental.

9. Procedimiento para la preparación de la Forma II anhidra 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, caracterizado porque

- a) a la base 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 añade un poco de éster etílico del ácido acético,
- b) la suspensión, así obtenida, se calienta a una temperatura de aproximadamente 80°C, por lo que se forma una solución transparente,
- c) la solución se calienta a reflujo aproximadamente durante una hora,
- d) los cristales precipitados se separan por filtración, y
- e) el producto, así obtenido, se seca al aire.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 95,958
FECHA : NOVIEMBRE 26 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-128261- -00000-0000

Fecha: 2007-12-04 16:18:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Faltos: 70

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48823382	26/11/2007	37,414,000.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	182,000.00
	TOTAL :	182,000.00

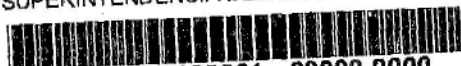
SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APENDICULO AL EXPEDIENTE No.

Colo 09255-841-090-5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-128261- -00000-0000

Fecha: 2007-12-04 16:18:12

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 70


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

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 ☐

Claudia M. Neria Cortes
 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

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.	7 128261
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/062847
	Fecha inicio fase nacional	04/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	16755

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 Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 28 DIC. 2001
adpall