



CSA238683

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organization CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PCT
PATENTE DE INVENCION**08-7417**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NUEVO PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALES DE TROTROPIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/46 // A61P11/00

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

25/01/2008

SS



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-007417- -00000-0000

Fecha: 2008-01-25 17:00:16 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG sociedad constituida y existente bajo las leyes de 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. Joerg BRANDENBURG Wenzel-Jaksch-Strasse 32, 65199 Wiesbaden, Alemania 2. Waldemar PFRENGLE Wittlingerweg 14, 88400 Biberach, Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2006/064559</u> Fecha: <u>24 de julio de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/012626 A2</u> Fecha: <u>1 de febrero de 2007</u>			
6 Título (54) <u>NUEVO PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALES DE TIOTROPIO</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 451/010</u> // <u>A61K31/46</u> // <u>A61P11/00</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐ <u>DE</u>	<u>27 de julio de 2005</u>	<u>102005035112.3</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>08-1,694</u> Fecha: <u>8 de enero de 2008</u>			

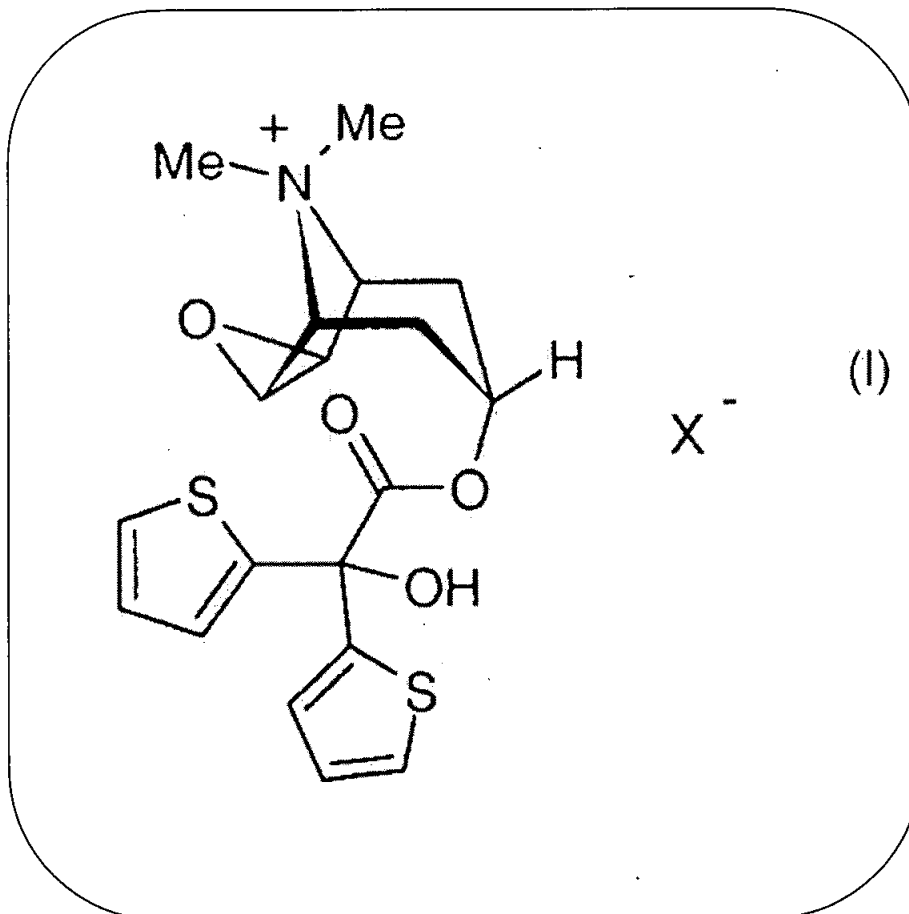
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
☐ 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 FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/012626 A2

Descripción:

Páginas 12 en el idioma original

Páginas 13 en español

Reivindicaciones: Número (s) 13

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

204 4

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

15086
0564

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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, 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.

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

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate,

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and ratify done by representatives without a power of attorney

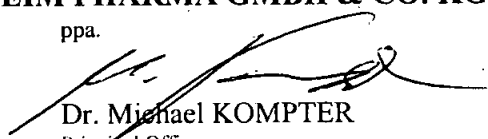
AUTENT
infrascr.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st day of March
en/in Ingelheim
por/by _____

Firma _____ Signature _____

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa. 
Dr. Henz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

ppa. 
Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer

COMO NOTARIO SEXTO(E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA.
24 FNE 2008



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El undersigned Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo

de Representante

de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a

las leyes de Alemania

que la dirección de la compañía es 55216 Ingelheim

am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo es dada fe.

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and 2.Mr.Dr.Michael Kompter

is authentic, that the signatory currently acts in the position of procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173

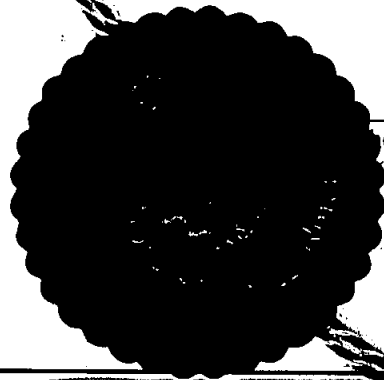
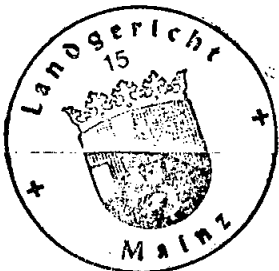
and that the signatory has the power to grant this document.

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

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

The Notary Public
(Signature-seal)



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred F u c h s

3. in seiner Eigenschaft

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Alfred Fuchs - Notar 21 in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKostO v.26.7.57

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 18,00

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:

Justizsekretärin



Dr. Harald Bins
(Dr. Harald Bins)
Vizepräsident



6

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma.

Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--



JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

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

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 /

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

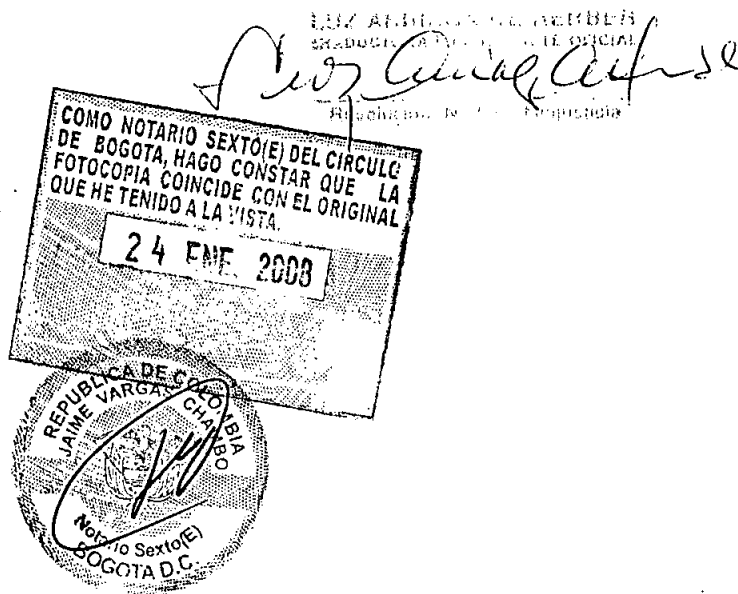
Fdo.: ilegible

(Dr. Harald Binz)

Vicepresidente

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

Bogotá, 7 de abril 2003

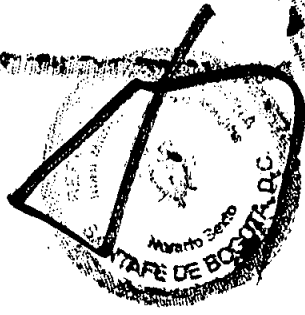


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2003

DOY FE J. M. CIVIL



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 ABR - 8 P 1:08

JEFE DE CALIFICACIONES

BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

1724542

Luz Arriaga de Herber

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESPACHA LAS FUNCIONES INDICADAS

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

24 ENE. 2008



ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) Joerg BRANDENBURG

(2) Waldemar PFRENGLE

domiciliado(s) en

(1) Wenzel-Jaksch-Strasse 32, 65199 Wiesbaden,

Alemania ; (2) Wittlingerweg 14, 88400 Biberach,

Alemania

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

preparar sales de tiotropio

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA

GMBH & CO. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en Binger Strasse 173,

55216 Ingelheim,

Alemania

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

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) Joerg BRANDENBURG

(2) Waldemar PFRENGLE

of

(1) Wenzel-Jaksch-Strasse 32, 65199 Wiesbaden,

Germany ; (2) Wittlingerweg 14, 88400 Biberach,

Germany

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

**NOVEL METHOD FOR
PRODUCING TIOTROPIUM SALTS**

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA

GMBH & CO. KG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in Binger Strasse 173,

55216 Ingelheim,

Germany

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this December 3, 2007

en/in Ingelheim

por/by Joerg BRANDENBURG

Firma/Signature

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by Waldemar PFRENGLE

Firma/Signature

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

compareció(eron) personalmente _____

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

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 03rd day of December
200 7 before me, a Notary ~~Public~~ of
Ingelheim/Rhein

personally appeared Mr. Jörg Brandenburg-----

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

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC ~~Public~~

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

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

Kostenrechnung:

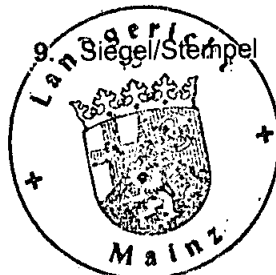
Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 20.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 18,00 €

Mainz, 11.12.07

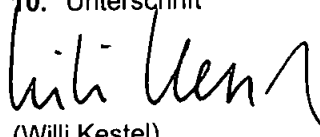

Justizangestellte

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 11.12.2007
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 1875/2007



10. Unterschrift


(Willi Kestel)

La presente traducción oficial No. 012/08 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una apostilla en alemán, que acompaña a una CESIÓN



APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Alfred Fuchs

3. en su calidad de Notario

4. lleva el sello de Alfred Fuchs – Notario en Ingelheim
am Rhein

Factura de gastos:

Tasa por impartir la legalización

Valor: 20.000,00 €

JVKostO¹ del 26.7.1957

en conexión con § 45 KostO²

Tasa: 18,00 €

Mainz, 11.12.07

R. f.
Funcionaria de justicia

Certificado

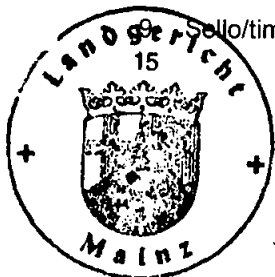
5. en Mainz

6. el 11 de diciembre de 2007

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No. 1875/2007

Sello/timbre



10. Firma

Willi Kestel
(Willi Kestel)

SELLO: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE MAINZ

Bogotá, D.C., 23 de enero de 2008

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales

Hernando Torres Barrera
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) Joerg BRANDENBURG

(2) Waldemar PFRENGLE

domiciliado(s) en

(1) Wenzel-Jaksch-Strasse 32, 65199 Wiesbaden,

Alemania ; (2) Wittlingerweg 14, 88400 Biberach,

Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención: *NOVEL PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR*
Salts de tiotropio

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA

GMBH & CO. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en Binger Strasse 173,

55216 Ingelheim,

Alemania

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by Joerg BRANDENBURG

Firma/Signature

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by Waldemar PFRENGLE

Firma/Signature

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) Joerg BRANDENBURG

(2) Waldemar PFRENGLE

of

(1) Wenzel-Jaksch-Strasse 32, 65199 Wiesbaden,

Germany ; (2) Wittlingerweg 14, 88400 Biberach,

Germany

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

**NOVEL METHOD FOR
PRODUCING TIOTROPIUM SALTS**

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA

GMBH & CO. KG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in Binger Strasse 173,

55216 Ingelheim,

Germany

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

compareció(eron) personalmente _____

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

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

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

personally appeared _____

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

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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

.....



Urkundenrolle 1 UR 669 / 2007

Notariat 1 Biberach a.d. Riß* Tel. 07351/180310*Fax 07351/180360

1 UZ 690 / 2007

Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Waldemar Franz Augustin Pfrengle,
geboren am 23.12.1959,
wohnhaft in 88400 Biberach-Mettenberg, Wittlingerweg 14,

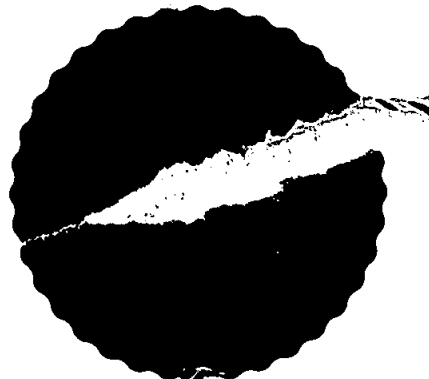
- ausgewiesen durch Personalausweis -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 12.12.2007

Notar

(Groß)



Apostille	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land: Bundesrepublik Deutschland	Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von:	Notar Gms
3. in seiner Eigenschaft als:	Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des:	Notariat Biberach
5. in Ravensburg	Bestätigt
7. durch die Präsidentin des Landgerichts	20.12.2007
8. unter Nr. 910a-	672/07
9. Siegel/Stempel	10. Unterschrift
	Horz



§§ KostO

Gegenstand

Geschäftswert Anzahl

Betrag

§§ 45 I, 141 KostO
§§ 58 I, 141 KostO
§137 KostO

Unterschriftsbeglaubigung
Auswärtsgebühr
Auslagen
Umsatzsteuer 19,00% aus

50.000,00 €	0	33,00 €
50.000,00 €	0	30,00 €
	0	33,00 €
96,00 €		18,24 €

Summe:

114,24 €

La presente traducción oficial No. 012A/08 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una certificación notarial y una apostilla en alemán, que acompañan a una CESIÓN



Protocolo notarial 1 UR 669 / 2007
Notaría 1 Biberach a.d. Riß* Tel.: 07351/180310*Fax 07351/180360

1 UZ 690 / 2007

Certificación Notarial

Por el presente certifico públicamente la autenticidad de la firma que antecede,

del señor Dr. Waldemar Franz Augustin Pfrengle,
fecha de nacimiento 23.12.1959,
residente en 88400 Biberach-Mettenberg, Wittlingerweg 14

- identificado con documento de identificación personal -,

puesta en mi presencia.

Biberach a.d. Riß, 12.12.2007

Notario

(Gross)

HILO Y SELLO EN ALTO RELIEVE: GROSS * NOTARIO EN BIBERACH *

§§ KostO ¹	Concepto	Valor transacción	Número	Importe
§§ 45 I, 141 KostO	Autenticación de firmas	50.000,00 €	0	33,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	0	30,00 €
§ 137 KostO	Gastos		0	33,00 €
	IVA 19,00% sobre	96,00 €		18,24 €
Total:				114,24 €

¹ Reglamento de gastos notariales

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

15

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
2. Este documento público
3. está firmado por
el Notario Groß
4. en su calidad de
notario público
5. lleva el sello de
la notaría de Biberach

Certificado

6. en Ravensburg
7. el 20 de diciembre de 2007
8. por la Presidenta del Tribunal Regional
9. bajo el No. 910a-652/07
10. Sello/timbre
11. Firma
Horz



JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

2008 FNE 24 A 11:40

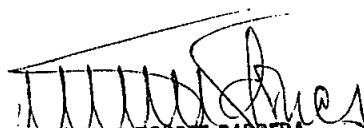
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

SELLO: TRIBUNAL REGIONAL DE RAVENSBURG

Bogotá, D.C., 23 de enero de 2008

717520
FERNANDO TORRES
BOGOTÁ D.C. 23 DE ENERO DE 2008
ACUMENIO DE EMERGENCIA
AS FUNCIONES INDICADAS

REPOSICION DEL TESTO


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

(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
1. Februar 2007 (01.02.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/012626 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 451/10 (2006.01) A61K 31/46 (2006.01)

C07D 451/06 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/064559

(22) Internationales Anmeldedatum:

24. Juli 2006 (24.07.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 035 112.3 27. Juli 2005 (27.07.2005) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BRANDENBURG,
Joerg** [DE/DE]; Wenzel-Jaksch-Strasse 32, 65199
Wiesbaden (DE). **PFRENGLE, Waldemar** [DE/DE];
Witlingerweg 14, 88400 Biberach (DE).

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** usw.; c/o Boehringer In-
gelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):

AF, 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):

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

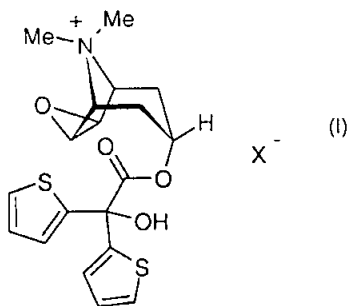
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

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

(54) Title: NOVEL METHOD FOR PRODUCING TIOTROPIUM SALTS

(54) Bezeichnung: NEUES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TIOTROPIUMSALZEN



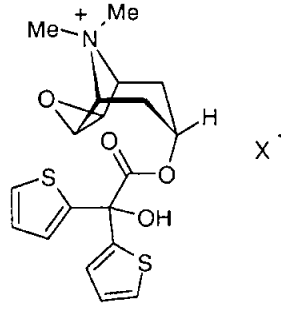
(57) Abstract: The invention relates to a novel method for producing tiotropium salts
of formula (I), wherein X can have significances specified in claims and a description.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung
von Tiotropiumsätzen der allgemeinen Formel (I) worin X die in den Ansprüchen und
in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben kann.

WO 2007/012626 A2

NEUES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TIOTROPIUMSALZEN

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Tiotropiums Salzen der allgemeinen Formel 1



worin X^- die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben kann.

Hintergrund der Erfindung

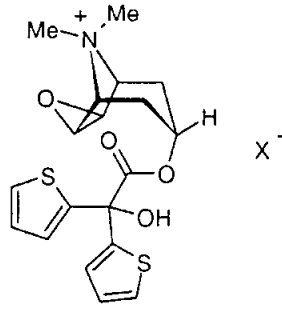
Anticholinergika können bei einer Vielzahl von Erkrankungen therapeutisch sinnvoll eingesetzt werden. Hervorzuheben sind hier beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Zur Therapie dieser Erkrankungen werden beispielsweise durch die WO 02/03289 Anticholinergika vorgeschlagen, die ein Scopin-, Tropenol- oder auch Tropin-Grundgerüst aufweisen. Darüberhinaus wird im Stand der Technik insbesondere das Tiotropiumbromid als hoch potentes Anticholinergikum offenbart. Tiotropiumbromid ist beispielsweise aus der EP 418 716 A1 bekannt.

Neben den im vorstehend genannten Stand der Technik offenbarten Syntheseverfahren zur Herstellung von Scopinestern wird insbesondere in der WO03/057694 ein Verfahren zur Herstellung von Estern des Scopins offenbart.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein verbessertes technisches Syntheseverfahren bereitzustellen, welches einen einfacheren synthetischen Zugang zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 in einer gegenüber dem Stand der Technik verbesserten Art und Weise ermöglicht.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Tiotropiums Salzen der Formel 1

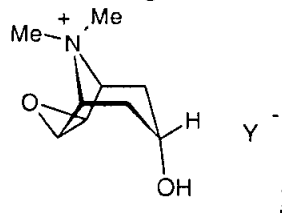


5 worin

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

10

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2

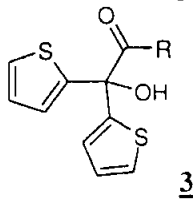


worin

Y⁻ ein einfach negativ geladenes lipophiles Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hexfluorophosphat, Tetrafluoroborat, Tetraphenylborat und Saccharinat, besonders bevorzugt Hexfluorophosphat oder Tetraphenylborat

15

bedeuten kann, in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3



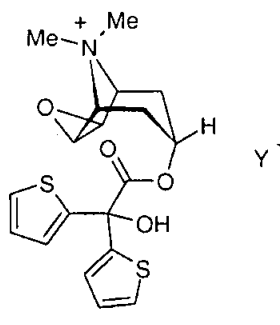
20

worin

R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Isopropenyloxy, Butoxy, O-N-Succinimid, O-N-Phtalimid, Phenyloxy, Nitrophenyloxy, Fluorophenyloxy, Pentafluorophenyloxy, Vinyloxy, 2-Allyloxy, -S-Methyl, -S-Ethyl und -S-Phenyl bedeutet,

5

in einem geeigneten Lösemittel unter Zusatz einer geeigneten Base zu einer Verbindung der Formel 4



- 10 umgesetzt werden, wobei die Gruppe Y^- die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, und die Verbindung der Formel 4 ohne Isolierung durch Umsetzung mit einem Salz Kat^+X^- , wobei Kat^+ für ein Kation ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , organische Kationen mit quartärem N (z.B. N,N-Dialkylimidazolium, Tetraalkylammonium) steht und X^- die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, in
- 15 die Verbindung der Formel 1 überführt wird.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Tiotropiumsalzen der Formel 1, worin

- X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- 20 Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, p-Toluolsulfonat und Trifluormethansulfonat, bevorzugt Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat, besonders bevorzugt Chlorid, Bromid oder Methansulfonat, besonders bevorzugt Bromid, bedeuten kann.

- 25 Ein erfindungsgemäß besonders bevorzugtes Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung mit einer Verbindung der Formel 3 erfolgt, in der
- R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Isopropenyloxy, Butoxy, O-N-Succinimid, O-N-Phtalimid, Phenyloxy,

Nitrophenyloxy, Fluorophenyloxy, Pentafluorophenyloxy, Vinyloxy und 2-Allyloxy bedeutet.

Ein erfindungsgemäß besonders bevorzugtes Verfahren ist dadurch gekennzeichnet,
5 dass die Umsetzung mit einer Verbindung der Formel 3 erfolgt, in der
R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Isopropenyloxy, Butoxy, O-N-Succinimid, O-N-Phthalimid, Vinyloxy und 2-Allyloxy, bevorzugt ausgewählt aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, und Butoxy, besonders bevorzugt Methoxy oder Ethoxy bedeutet.

10 Ein erfindungsgemäß besonders bevorzugtes Verfahren ist dadurch gekennzeichnet,
dass die Umsetzung mit einer Verbindung der Formel 2 erfolgt, in der
Y⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hexfluorophosphat, Tetrafluoroborat und Tetraphenylborat, bevorzugt
15 Hexafluorophosphat.

Ein erfindungsgemäß besonders bevorzugtes Verfahren ist dadurch gekennzeichnet,
dass die abschließende Umsetzung der Verbindung der Formel 4 zur Verbindung der Formel 1 mit Hilfe eines Salzes KatX erfolgt, in dem Kat⁺ ausgewählt ist aus der Gruppe
20 bestehend aus Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, organische Kationen mit quartärem N (z.B. N,N-Dialkylimidazolium, Tetraalkylammonium) und in der X- die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann.

Als Alkylgruppen sowie Alkylgruppen, welche Bestandteil anderer Reste sind, werden
25 verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propyl, Butyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Propyl die beiden isomeren Reste n-Propyl und iso-Propyl, die Bezeichnung Butyl n-Butyl, iso-Butyl, sec.
30 Butyl und tert.-Butyl.

Als Alkoxy- oder Alkyloxygruppen, werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy. Sofern nicht anders

genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt.

Die Bezeichnungen Phenyl-Methyl und Phenyl-NO₂ stehen für Phenylringe, die durch
5 Methyl oder NO₂ substituiert sind. Hierbei sind alle möglichen Isomeren (ortho, meta oder para) umfasst, wobei der para- oder meta-Substitution besondere Bedeutung zukommt.

Als Cycloalkylgruppen werden Cycloalkylreste mit 3 - 6 Kohlenstoffatomen
beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet.

10

Unter lipophilen Anionen werden in diesem Fall erfindungsgemäß solche Anionen
verstanden, deren Natrium- oder Kaliumsalze eine Löslichkeit in polaren organischen
Lösungsmitteln wie Methanol oder Aceton von > 1 Gew.-% aufweisen.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich insbesondere dadurch aus, dass es
aufgrund der Löslichkeit der Ausgangsverbindungen der Formel 2 und der Intermediate
der Formel 4 in relativ unpolaren Lösemitteln geführt werden kann. Dies erlaubt eine
Umsetzung unter recht schonenden Bedingungen, die im Vergleich zu Reaktionen in
hochpolaren aprotischen Lösungsmitteln bei den empfindlichen Tiotropiumsalzen weniger
20 Nebenreaktionen und damit zusammenhängend eine höhere Ausbeute zur Folge haben.
Die Umsetzung der Verbindungen der Formel 2 mit den Verbindungen der Formel 3 wird
vorzugsweise in einem aprotischen organischen Lösemittel, bevorzugt in einem schwach
polaren organischen Lösemittel durchgeführt. Als Lösemittel kommen erfindungsgemäß
besonderes bevorzugt in Betracht Aceton, Pyridin, Acetonitril und Methyl ethylketon,
25 wobei Aceton, Acetonitril und Pyridin bevorzugt zum Einsatz gelangen. Besonders
bevorzugt erfolgt die Umsetzung in einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus Aceton und Acetonitril wobei die Verwendung von Aceton
erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

30 Gegebenenfalls kann es sinnvoll sein, die Umsetzung der Verbindung der Formel 2 mit 3
durch Zusatz eines Katalysators zu aktivieren. Besonders schonende Aktivierung ist
erfindungsgemäß möglich durch Katalysatoren, die ausgewählt sind aus der Gruppe
bestehend aus Zeolithe, Lipasen, tert. Amine, wie beispielsweise N,N-Dialkylamino-
pyridin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) und Diisopropylethylamin und
35 Alkoholaten, wie beispielsweise, wobei die Verwendung von Zeolithen und insbesondere

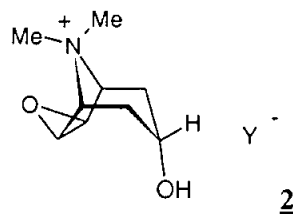
22

Zeolithen und Kalium-tert.-butylat, erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist. Besonders bevorzugte Zeolithe sind Molekularsiebe die ausgewählt sind aus der Gruppe der Molekularsieben mit basischem Charakter bestehend aus Natrium- oder Kalium-haltigen Alumosilikaten, bevorzugt Molsiebe mit der Summenformel $\text{Na}_{12}[(\text{AlO}_2)_{12}(\text{SiO}_2)_{12}] \times \text{H}_2\text{O}$,
 5 wobei die Verwendung von Molsieb Typ 4A (steht für Porengröße von 4 Angström) erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Die Umsetzung von 2 mit 3 zur Verbindung der Formel 4 kann, abhängig vom Katalysator-Typ bei erhöhter Temperatur erfolgen. Bevorzugt erfolgt die Umsetzung bei
 10 einer Temperatur von 30°C, besonders bevorzugt in einem Bereich von 0 bis 30°C.

Die Verbindungen der Formel 3 können nach im Stand der Technik bekannten Verfahren erhalten werden. Hierbei sei beispielsweise auf die WO03/057694 verwiesen, auf die an dieser Stelle diesbezüglich vollinhaltlich Bezug genommen wird.

15 Die Verbindungen der Formel 2 sind für das erfindungsgemäße Verfahren von zentraler Bedeutung. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel 2



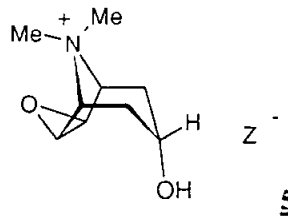
20 als solche, worin

Y^- ein einfach negativ geladenes lipophiles Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hexfluorophosphat, Tetrafluoroborat, Tetraphenylborat und Saccharinat, besonders bevorzugt Hexfluorophosphat oder Tetraphenylborat

25

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel 2 kann wie folgt vorgegangen werden. Bevorzugt wird hierzu ein Scopinsalz der Formel 5,

23



- worin Z⁻ ein von Y⁺ verschiedenes einfach negativ geladenes Anion bedeutet, in einem geeigneten Lösemittel, bevorzugt in einem polaren Lösemittel, besonders bevorzugt in einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasser, Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol gelöst. Erfindungsgemäß bevorzugt sind als Lösemittel Wasser und Methanol wobei Wasser erfindungsgemäß herausragende Bedeutung zukommt.

- Besonders bevorzugt werden als Ausgangsverbindung zur Herstellung der Verbindung der Formel 2 solche Verbindungen der Formel 5 verwendet, bei denen
- 10 Z⁻ ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeutet.

- 15 Ferner bevorzugt werden als Ausgangsverbindung zur Herstellung der Verbindung der Formel 2 solche Verbindungen der Formel 5 verwendet, bei denen
- Z⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid bedeutet.

- 20 Die so erhaltene Lösung wird mit einem Salz Kat⁺Y versetzt. Hierbei steht Y für eines der vorstehend genannten Anionen, während Kat⁺ für ein Kation steht, welches bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Protonen (H⁺), Alkali- oder Erdalkalimetallkationen, Ammonium, bevorzugt Protonen oder Alkalimetallkationen, besonders bevorzugt Li⁺-, Na⁺- und K⁺-ionen.

- 25 Pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel 5 werden erfindungsgemäß bevorzugt 1 Mol, bevorzugt 1- 1.5 Mol, gegebenenfalls auch 2-5 Mol des Salzes Kat⁺Y eingesetzt. Für den Fachmann ist ersichtlich, dass der Einsatz geringerer Mengen an Salz Kat⁺Y möglich ist, dass dies aber dann nur zu einer partiellen Umsetzung der Verbindung der Formel 5 führen
- 30 kann.

29

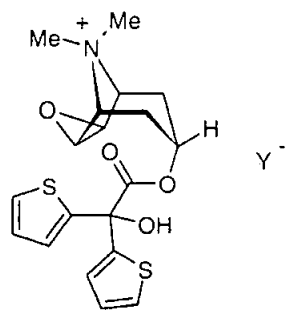
Die erhaltene Lösung wird bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Hierbei kann bei Raumtemperatur (ca 23°C) oder gegebenenfalls auch bei leicht erhöhter Temperatur in einem Bereich von 25-50°C gearbeitet werden. Nach vollständiger Zugabe, teilweise auch schon während der Zugabe, kristallisieren die Verbindungen der Formel 2 aus der Lösung aus. Die erhaltenen Produkte können, falls erforderlich, durch Umkristallisation aus einem der vorstehend genannten Lösemittel gereinigt werden. Die erhaltenen Kristalle werden isoliert und im Vakuum getrocknet.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel 2 als Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel 2 als Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Verbindungen der Formel 4. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel 5 als Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Verbindungen der Formel 2. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel 5 als Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Verbindungen der Formel 4.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel 2 als Ausgangsverbindung zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 eingesetzt wird. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 4, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel 2 als Ausgangsverbindung zur Herstellung von Verbindungen der Formel 4 eingesetzt wird. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 2, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel 5 als Ausgangsverbindung zur Herstellung von Verbindungen der Formel 2 eingesetzt wird. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 4, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel 5 als Ausgangsverbindung zur Herstellung von Verbindungen der Formel 4 eingesetzt wird.

Die Verbindungen der Formel 4 sind für das erfindungsgemäße Verfahren von zentraler Bedeutung. Dementsprechend betrifft ein weitere Aspekt der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel 4

25



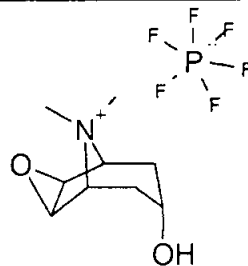
- als solche, wobei die Gruppe Y⁻ die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann.
Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel 4 als Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel 4 als Ausgangsverbindung zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 eingesetzt wird.
- 10 Die Verbindungen der Formel 4 werden wie vorstehend beschrieben im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 als Intermediate erhalten. Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 muss hierbei in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, die Verbindung der Formel 4 nicht isoliert werden.

15

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

20

Beispiel 1: N-Methylscopinium hexafluorophosphat



26

N-Methylscopiniumbromid wird in Wasser gelöst und mit einer equimolaren oder molar überschüssigen Menge eines in Wasser löslichen Hexafluorophosphates (Natrium- oder Kaliumsalz) versetzt. (Auch wässrige Hexafluorophosphorsäure führt zur Ausfällung).

Das N-Methylscopinium-hexafluorophosphat fällt / kristallisiert als weißes,

- 5 wasserunlösliches Produkt aus, wird isoliert, ggf. mit Methanol gewaschen und dann bei ca. 40°C im Trockenschrank getrocknet.

Schmp.: 265-267°C (Schmelze unter Verfärbung);

H-NMR: in Acetonitril-d₃ σ (ppm): 1,9 (dd, 2H), 2,55 (dd, 2H), 2,9 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,95 (dd, 4H), 3,85 (s, 1H).

10

Beispiel 2: Tiotropiumbromid

1,6 g (5mmol) Methylscopinium Hexafluorophosphat (Beispiel 1) und 2,0 g (7,8 mmol) Dithienylglycolsäuremethylester werden in 50 ml Aceton und in Gegenwart von 10g Molsieb 4A 50-70 Stunden unter Rückfluß gekocht.

- 15 Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Filtrat mit einer Lösung aus 0,3 g LiBr in 10 ml Aceton versetzt. Das auskristallisierte noch nicht umgesetzte N-Methylscopiniumbromid wird durch Filtration abgetrennt. Nach Zugabe von weiteren 0,6 g LiBr (gelöst in Aceton) fällt Tiotropiumbromid in einer isolierten Ausbeute von 30% (bezogen auf eingesetzte Verbindung nach Beispiel 1) aus.

20

Beispiel 3: Tiotropiumhexafluorophosphat

Tiotropiumhexafluorophosphat wird im Rahmen der Umsetzung nach Beispiel 2 nicht isoliert sondern direkt weiter zum Tiotropiumbromid umgesetzt.

- 25 Für die Zwecke der Charakterisierung des Tiotropiumhexafluorophosphat wurde dieses spezifisch hergestellt und isoliert. Hierbei wurden die folgenden charakterisierenden Daten erhalten. Schmp.: 233-236°C (Schmelzen unter Verfärbung)

H-NMR: in aceton-d₆ : σ (ppm): 2,08 (dd, 2H), 2,23 (dd, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,39 (m, 1H), 6,25 (s), 7,02 (m, 2H), 7,027, 22 (m, 2H),

- 30 7,46 (m, 2H), P-NMR: in aceton-d₆ : σ (ppm): -143,04, Heptett, J = 4,37.

Beispiel 4: Tiotropiumbromid

31,5 g (100mmol) Methylscopinium Hexafluorophosphat (Beispiel 1) und 25,4 g (100 mmol) Dithienylglycolsäuremethylester werden in 400 ml Aceton und in Gegenwart von

27

40g Molsieb 4A, Pulver (Fluka) und DMAP (4,4-Dimethylaminopyridin) 24h unter Rückfluß gekocht. (Molsieb wurde nach 3h in gleicher Menge ausgetauscht.) Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mit 200ml Aceton nachgewaschen, das Filtrat schrittweise mit einer Lösung aus 9,6 g LiBr (110mmol) in 110 ml Aceton versetzt. Das
5 auskristallisierte noch nicht umgesetzte N-Methylscopiniumbromid wird durch Filtration abgetrennt. (Fraktionierte Fällung). Die Kristallfraktionen wurden abfiltriert und getrocknet. Die Zusammensetzung der Fraktionen wurde dünnschichtchromatographisch bestimmt. Tiotropiumbromid in einer isolierten Ausbeute von 16,6g (35%) (bezogen auf eingesetzte Verbindung nach Beispiel 1) aus. Reinheit HPLC > 99%. Reinheit DC: keine
10 Verunreinigungen erkennbar.

Beispiel 5: Tiotropiumbromid

1,6 g (5 mmol) Methylscopinium Hexafluorophosphat (Beispiel 1) und 1,25 g (5 mmol) Dithienylglycolsäuremethylester werden in 50 ml Aceton und in Gegenwart von 2g
15 Molsieb 4A, Pulver (Fluka) und 6mg Kalium-tert.-butylat bei 0°C 4 h lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mit 20ml Aceton nachgewaschen, das Filtrat schrittweise mit einer Lösung aus 0,7 g LiBr (13mmol) in 11 ml Aceton versetzt. Das auskristallisierte noch nicht umgesetzte wird durch Filtration abgetrennt. (Fraktionierte Fällung). Die Kristallfraktionen wurden abfiltriert und getrocknet. Die Zusammensetzung
20 der Fraktionen wurde dünnschichtchromatographisch bestimmt. Die Tiotropiumbromid-Fractionen wurden abgesaugt, mit Aceton nachgewaschen, aus Wasser umkristallisiert, mit Aceton nachgewaschen und getrocknet. 1,2g (48% Ausbeute bezogen auf eingesetzte Verbindung nach Beispiel 1) Tiotropiumbromid wurden auf diese Weise isoliert. Reinheit HPLC: 99,8% , DC: keine Verunreinigung sichtbar

25

Beispiel 6: Tiotropiumbromid

31,5g (0,1 mol) Methylscopinium Hexafluorophosphat (Beispiel 1) und 30,5g (0,10mol) 2,2'-Dithienylglycolsäuremethylester werden in 400 ml Aceton gelöst und in Gegenwart von 90g Zeolith vom Typ 4A ($\text{Na}_{12}\text{Al}_{12}\text{Si}_{12}\text{O}_{48} \times n \text{H}_2\text{O}$) und 0,2g (1mmol) Kalium-tert.-
30 butylat über einen Zeitraum von 20-24 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Filtrat mit einer Lösung aus 8,7 g LiBr (8,7 g 0,10mol in 100 ml Aceton) versetzt. Das dabei auskristallisierte Produkt wird durch Filtration abgetrennt, mit Aceton gewaschen und dann getrocknet.
35 Man erhält 41,4 g (87,7%) Ausbeute, bei 90% Umsetzungsgrad.

28

Beispiel 7: N-Methylscopinium Tetraphenylborat

20g (80 mmol) Methylscopinium Bromid werden in 500 ml Methanol gelöst.

27,38 (80mmol) Natriumtetraphenylborat, gelöst in 150 ml Methanol werden zudosiert.

- 5 Die entstandene Suspension wird 10 min bei Raumtemperatur nachgerührt und filtriert.

Die abgetrennten Kristalle werden mit 50 ml Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 39,1g (91,73% Ausbeute); Schmp.: 261°C.

Beispiel 8: Tiotropium Tetraphenylborat

- 10 0,245 g (0,5 mmol) Methylscopinium Tetraphenylborat (Beispiel 7), und 0,154 g (0,6

mmol) 2,2- Dithienylglycolsäuremethylester werden in 25 ml Aceton gelöst und in

Gegenwart von 1,0 g Zeolith vom Typ 4A ($\text{Na}_{12}\text{Al}_{12}\text{Si}_{12}\text{O}_{48} \times n \text{H}_2\text{O}$) und 5 mg Kalium-

tert.-butylat über einen Zeitraum von 20-30 Stunden bei 0°C gerührt.

Laut HPLC sind 79% des umgesetzten 2,2- Dithienylglycolsäuremethylesters nach 26 h in

- 15 Tiotropiumtetraphenylborat verwandelt. (nicht isolierte Ausbeute: 43%).

Die beispielhaft aufgeführten Reaktionen erfolgen praktisch ohne Bildung von

Nebenprodukten.. Sollten die Reaktionen gegebenenfalls ohne vollständige Umsetzung der

Ausgangsmaterialien erfolgen, kann das im ersten Schritt der Aufarbeitung isolierte N-

- 20 Methylscopiniumbromid daher mit der Reaktion nach Beispiel 1 zurückgeführt und damit

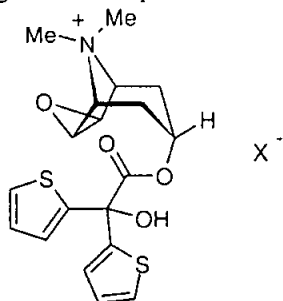
die Gesamtausbeute im Rahmen eines Herstellverfahrens signifikant erhöht werden

werden.

25

Patentansprüche

1) Verfahren zur Herstellung von Tiotropiums Salzen der Formel 1

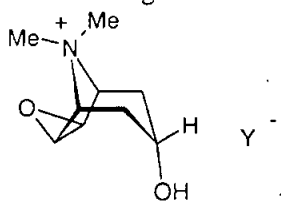


1

5 worin

X^- ein einfach negativ geladenes Anion bedeuten kann,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2



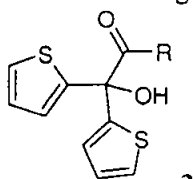
2

10 worin

Y^- ein von X^- verschiedenes einfach negativ geladenes lipophiles Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hexfluorophosphat, Tetrafluoroborat, Tetraphenylborat und Saccharinat, besonders bevorzugt Hexfluorophosphat oder Tetraphenylborat

15

bedeuten kann, in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3



3

worin

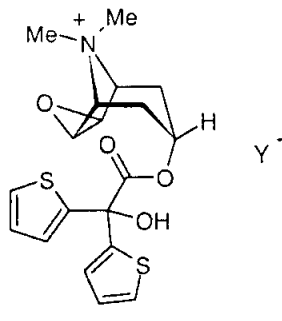
R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Isopropenyloxy, Butoxy, O-N-Succinimid, O-N-Phthalimid, Phenyloxy,

20

Nitrophenyloxy, Fluorophenyloxy, Pentafluorophenyloxy, Vinyloxy, 2-Allyloxy, -S-Methyl, -S-Ethyl und -S-Phenyl bedeutet,

in einem geeigneten Lösemittel unter Zusatz einer geeigneten Base zu einer Verbindung

5 der Formel 4



umgesetzt wird, wobei die Gruppe Y^- die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, und die Verbindung der Formel 4 ohne Isolierung durch Umsetzung mit einem Salz

10 Kat^+X^- , wobei Kat^+ für ein Kation ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} und organische Kationen mit quartärem N (z.B. N,N-Dialkylimidazolium, Tetraalkylammonium) steht und X^- die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, in die Verbindung der Formel 1 überführt wird.

15 2) Verfahren nach Anspruch 1, worin
 X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, p-Toluolsulfonat und Trifluormethansulfonat, bevorzugt Chlorid, Bromid oder Methansulfonat, besonders bevorzugt Bromid, bedeuten kann.

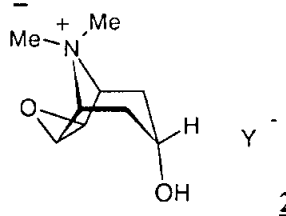
20 3) Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Umsetzung mit einer Verbindung der Formel 3 erfolgt, in der

R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Isopropenyloxy, Butoxy, O-N-Succinimid, O-N-Phthalimid, Phenyloxy, Nitrophenyloxy, Fluorophenyloxy, Pentafluorophenyloxy, Vinyloxy und 2-Allyloxy
 25 sein kann.

4) Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei die Umsetzung mit einer Verbindung der Formel 2 erfolgt, in der

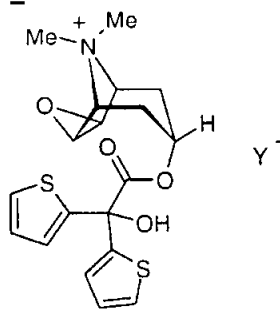
Y^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hexfluorophosphat, Tetrafluoroborat, Tetraphenylborat und Saccharinat sein kann.

- 5) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
 5 dass die abschließende Umsetzung der Verbindung der Formel 4 zur Verbindung der Formel 1 mit Hilfe eines Salzes $KatX$ erfolgt, in dem Kat^+ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , organische Kationen mit quartärem N (z.B. N,N-Dialkylimidazolium, Tetraalkylammonium) und in der X^- die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann.
- 10 6) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung der Verbindung der Formel 2 mit 3 durch Zusatz eines Katalysators aktiviert wird.
- 15 7) Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysator ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Zeolithe, Alkoholate, Lipasen, und tertiäre Amine.
- 8) Verbindungen der Formel 2



- 20 worin
 Y^- ein einfach negativ geladenes lipophiles Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hexfluorophosphat, Tetrafluoroborat, Tetraphenylborat und Saccharinat.
- 25 9) Verwendung von Verbindungen der Formel 2 nach Anspruch 8 als Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1.
- 10) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, dadurch
 30 gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel 2 nach Anspruch 8 als Ausgangsverbindung zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 eingesetzt wird.

11) Verbindungen der Formel 4



5 worin

Y^- ein einfach negativ geladenes lipophiles Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hexafluorophosphat, Tetrafluoroborat, Tetraphenylborat und Saccharinat.

10 12) Verwendung von Verbindungen der Formel 4 nach Anspruch 11 als Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1.

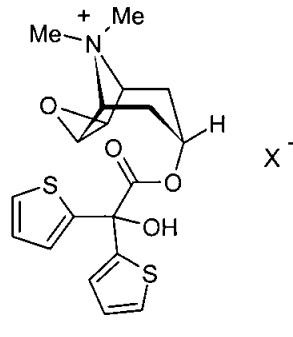
13) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel 2 nach Anspruch 11 als

15 Ausgangsverbindung zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 eingesetzt wird.

NUEVO PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALES DE TIOTROPIO

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar sales de tiotropio de fórmula general 1

5



10 en las cuales X^- puede tener los significados que se mencionan en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva.

Antecedentes de la invención

15 Los anticolinérgicos se pueden emplear de manera terapéuticamente conveniente en numerosas enfermedades. Se subrayarán aquí, por ejemplo, la terapia del asma, o de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Para la terapia de estas enfermedades se han propuesto, por ejemplo a través del documento WO 02/03289, anticolinérgicos que tienen un esqueleto básico de escopina, de tropenol, o de tropina. Además, en el estado de la técnica, el bromuro de tiotropio ha
20 demostrado, en especial, ser un anticolinérgico muy potente. El bromuro de tiotropio es conocido, por ejemplo, a partir del documento EP 418 716 A1.

Además de los procedimientos de síntesis para la preparación de ésteres de escopina publicados en el estado de la técnica antes mencionado, en el documento
25 WO03/057694 se publica en particular un procedimiento para preparar ésteres de escopina.

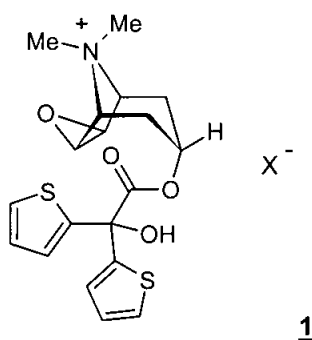
La presente invención tiene por misión poner a disposición un procedimiento técnico de síntesis mejorado, que permita un acceso sintético más fácil a los

compuestos de fórmula general 1, de una manera mejorada con respecto al estado de la técnica.

Descripción detallada de la invención

5

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar sales de tiotropio de fórmula 1



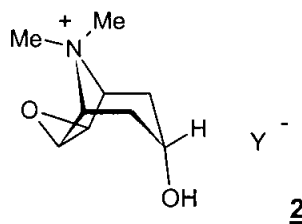
10

en las cuales

X - puede significar un anión con carga negativa sencilla, con preferencia un anión seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato, p-toluensulfonato y trifluorometan-sulfonato,

15

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de Fórmula 2



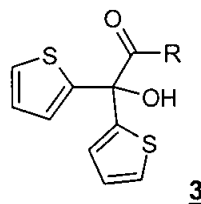
20

en el cual

Y - puede significar un anión lipófilo con carga negativa sencilla, con preferencia un anión seleccionado del grupo compuesto por hexafluorofosfato, tetrafluoroborato, tetrafenilborato y sacarinato, de manera especialmente preferida hexafluorofosfato o tetrafenilborato,

25

en un solo paso, con un compuesto de fórmula 3

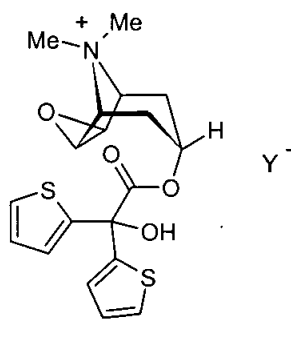


5 en el cual

R significa un radical seleccionado del grupo compuesto por metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isopropeniloxi, butoxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, feniloxi, nitrofeniloxi, fluorofeniloxi, pentafluorofeniloxi, viniloxi, 2-aliloxi, -S-metilo, -S-etilo y -S-fenilo,

10

en un disolvente adecuado, y con adición de una base adecuada, para proporcionar un compuesto de fórmula 4



15

pudiendo tener el grupo Y⁻ los significados antes indicados, y se transforma el compuesto de fórmula 4, sin ser aislado, por reacción con una sal Kat⁺X⁻, en donde Kat⁺ representa un catión seleccionado del grupo compuesto por Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, cationes orgánicos con N cuaternario (por ejemplo N,N-dialquilimidazolio, tetraalquilamonio) y X⁻ puede tener los significados antes mencionados, en el compuesto de fórmula 1.

20

La presente invención se refiere, preferentemente, a un procedimiento para preparar sales de tiotropio de fórmula 1, en las cuales

25

X⁻ puede significar un anión con carga negativa sencilla seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, yoduro, metansulfonato, p-toluensulfonato y trifluorometansulfonato, con preferencia cloruro, bromuro, yoduro,

metansulfonato o trifluorometansulfonato, y de manera especialmente preferida cloruro, bromuro o metansulfonato, de manera muy especialmente preferida bromuro.

5 Un procedimiento de acuerdo con la invención, especialmente preferido, está caracterizado porque la reacción tiene lugar con un compuesto de fórmula 3, en el cual
R significa un radical seleccionado del grupo compuesto por metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isopropeniloxi, butoxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, feniloxi, nitrofeniloxi, fluorofeniloxi, pentafluorofeniloxi, viniloxi y 2-aliloxi.

10

Un procedimiento de acuerdo con la invención especialmente preferido está caracterizado porque la reacción tiene lugar con un compuesto de fórmula 3, en el cual
R significa un radical seleccionado del grupo compuesto por metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isopropeniloxi, butoxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, viniloxi y
15 2-aliloxi, con preferencia seleccionado de metoxi, etoxi, propoxi, y butoxi, de manera especialmente preferida metoxi o etoxi.

20

Un procedimiento de acuerdo con la invención, especialmente preferido, está caracterizado porque la reacción tiene lugar con un compuesto de fórmula 2, en el cual
Y⁻ significa un anión con carga negativa sencilla, seleccionado del grupo compuesto por hexafluorofosfato, tetrafluoroborato y tetrafenilborato, con preferencia hexafluorofosfato.

30

Un procedimiento de acuerdo con la invención, especialmente preferido, está caracterizado porque la posterior reacción del compuesto de fórmula 4 para proporcionar el compuesto de fórmula 1 tiene lugar con ayuda de una sal KatX, en la cual Kat⁺ está seleccionado del grupo compuesto por Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, cationes orgánicos con N cuaternario (por ejemplo N,N-dialquilimidazolio, tetraalquilamonio), y en la cual X- puede tener los significados antes indicados.

35

Se denomina grupos alquilo y grupos alquilo que son componentes de otros radicales, a los grupos alquilo ramificados y sin ramificar, con 1 a 4 átomos de carbono. Se mencionarán como ejemplos: metilo, etilo, propilo, butilo. Si no se indica otra cosa, las denominaciones propilo y butilo antes mencionadas comprenden todas las formas isómeras posibles. Por ejemplo, la denominación propilo comprende los dos

radicales isómeros n-propilo e isopropilo, y la denominación butilo comprende n-butilo, isobutilo, s-butilo y t-butilo.

Se denomina grupos alcoxi o alquilo, a los grupos alquilo ramificados y sin
5 ramificar, con 1 a 4 átomos de carbono, que están enlazados a través de un átomo de oxígeno. Se mencionarán como ejemplos: metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Si no se indica otra cosa, las denominaciones antes mencionadas comprenden todas las formas isómeras posibles.

10 Las denominaciones fenil-metilo y fenil-NO₂ representan anillos de fenilo que están sustituidos con metilo o con NO₂. En este caso están comprendidos todos los isómeros posibles (orto, meta o para), teniendo una especial importancia la sustitución en para o en meta.

15 Se denomina grupos cicloalquilo a los radicales cicloalquilo con 3 - 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En este caso se entienden por aniones lipófilos, de acuerdo con la invención, aquellos aniones cuyas sales de sodio o de potasio presentan una solubilidad en
20 disolventes orgánicos polares tales como metanol o acetona, superior a 1% en peso.

El procedimiento conforme a la invención se distingue en particular porque, gracias a la solubilidad de los compuestos de partida de fórmula 2 y de los intermedios de fórmula 4, puede llevarse a cabo en disolventes relativamente apolares. Esto
25 permite una reacción en condiciones muy suaves, que en comparación con reacciones llevadas a cabo en disolventes apróticos muy polares, y en el caso de las sensibles sales de tiotropio, dan lugar a menos reacciones secundarias y, por consiguiente, a un rendimiento mayor. La reacción de los compuestos de fórmula 2 con los compuestos de fórmula 3 se lleva a cabo con preferencia en un disolvente orgánico aprótico,
30 preferiblemente en un disolvente orgánico débilmente polar. De acuerdo con la invención, entran en consideración como disolventes, de manera especialmente preferida, acetona, piridina, acetonitrilo y metiletilcetona, empleándose con preferencia acetona, acetonitrilo y piridina. De manera particularmente preferida, la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo compuesto por acetona y
35 acetonitrilo, siendo especialmente preferido, de acuerdo con la invención, el empleo de acetona.

Eventualmente puede ser conveniente activar la reacción del compuesto de fórmula 2 con el compuesto de fórmula 3 mediante la adición un catalizador. De acuerdo con la invención, es posible una activación particularmente suave por medio de catalizadores que estén seleccionados del grupo compuesto por zeolitas, lipasas, aminas terciarias tales como por ejemplo N,N-dialquilamino-piridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y diisopropiletilamina, y alcóxidos tales como, por ejemplo, terbutóxido de potasio, siendo especialmente preferido de acuerdo con la invención el empleo de zeolitas, y en especial de zeolitas y terbutóxido de potasio. Son zeolitas particularmente preferidas los tamices moleculares seleccionados del grupo de los tamices moleculares con carácter básico constituidos por aluminosilicatos que contienen sodio o potasio, con preferencia tamices moleculares de fórmula empírica $\text{Na}_{12}[(\text{AlO}_2)_{12}(\text{SiO}_2)_{12}] \times \text{H}_2\text{O}$, siendo especialmente preferido, de acuerdo con la invención, el empleo de tamices moleculares del tipo 4A (que significa un tamaño de poros de 4 Angstrom).

15

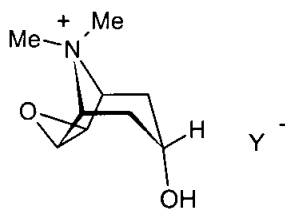
La reacción de 2 con 3 para proporcionar el compuesto de fórmula 4 puede llevarse a cabo, dependiendo del tipo de catalizador, a temperatura elevada. La reacción tiene lugar con preferencia a una temperatura de 30°C, de manera especialmente preferida en el intervalo de 0 a 30°C.

20

Los compuestos de fórmula 3 pueden ser obtenidos por procedimientos conocidos en el estado de la técnica. A este respecto se remite, por ejemplo, al documento WO03/057694, cuyo contenido es incorporado en este punto en su totalidad por referencia.

25

Los compuestos de fórmula 2 tienen una importancia fundamental para el procedimiento de acuerdo con la invención. De acuerdo con esto, otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula 2 como tales,



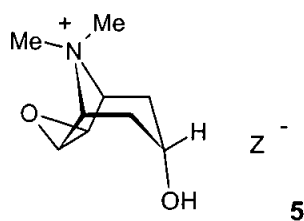
30

en los cuales

Y^- puede significar un anión lipófilo con carga negativa sencilla, con preferencia un anión seleccionado del grupo compuesto por hexafluorofosfato, tetrafluoroborato, tetrafenilborato y sacarinato, de manera especialmente preferida hexafluorofosfato o tetrafenilborato.

5

Para preparar los compuestos de fórmula 2 se puede proceder de la manera siguiente. Preferentemente, se disuelve para ello una sal de escopina de fórmula 5,



10

en la cual Z^- significa un anión con carga negativa sencilla, distinto de Y^- , en un disolvente adecuado, con preferencia en un disolvente polar, de manera especialmente preferida en un disolvente seleccionado del grupo compuesto por agua, metanol, etanol, propanol o isopropanol. Se prefieren como disolventes, de acuerdo con la invención, agua y metanol, teniendo una importancia sobresaliente, de acuerdo con la invención, el agua.

15

Como compuestos de partida para preparar el compuesto de fórmula 2 se emplean de manera especialmente preferida compuestos de fórmula 5, en los cuales

20

Z^- significa un anión con carga negativa sencilla, con preferencia un anión seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluensulfonato.

25

Como compuestos de partida para preparar el compuesto de fórmula 2 se emplean preferiblemente, además, compuestos de fórmula 5, en los cuales

Z^- significa un anión con carga negativa sencilla, seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, 4-toluensulfonato y metansulfonato, con preferencia bromuro.

30

Se añade a la solución así obtenida una sal Kat^+Y^- . En este caso Y^- representa uno de los aniones antes mencionados, mientras que Kat^+ representa un catión seleccionado preferentemente del grupo compuesto por protones (H^+), cationes de

metal alcalino o alcalinotérreo, y amonio, con preferencia protones o cationes de metal alcalino, de manera especialmente preferida iones Li^+ , Na^+ y K^+ .

De acuerdo con la invención, por cada mol de compuesto de fórmula 5 que se emplee se utiliza con preferencia 1 mol de la sal Kat^+Y , preferiblemente 1 - 1,5 moles, y eventualmente también 2-5 moles. Resulta evidente para el técnico que es posible el empleo de cantidades menores de sal Kat^+Y , pero que ello sólo puede conducir a una conversión parcial del compuesto de fórmula 5.

La solución obtenida se agita hasta que se ha completado la reacción. Aquí se puede trabajar a temperatura ambiente (aproximadamente 23°C) o eventualmente también a una temperatura ligeramente elevada, en el intervalo de $25-50^\circ\text{C}$. Una vez terminada la adición, y en parte ya durante la adición, los compuestos de fórmula 2 cristalizan en el seno de la solución. En caso de que sea necesario, se pueden purificar los productos obtenidos, mediante recrystalización en uno de los disolventes antes mencionados. Se aíslan los cristales obtenidos, y se secan en vacío.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al empleo de compuestos de fórmula 2 como compuestos de partida para preparar compuestos de fórmula 1. Otro aspecto de la presente invención se refiere al empleo de compuestos de fórmula 2 como compuestos de partida para preparar compuestos de fórmula 4. Otro aspecto de la presente invención se refiere al empleo de compuestos de fórmula 5 como compuestos de partida para preparar compuestos de fórmula 2. Otro aspecto de la presente invención se refiere al empleo de compuestos de fórmula 5 como compuestos de partida para preparar compuestos de fórmula 4.

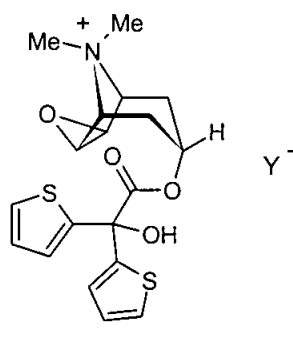
Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula 1, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula 2 como compuesto de partida para preparar compuestos de fórmula 1. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula 4, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula 2 como compuesto de partida para preparar compuestos de fórmula 4. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula 2, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula 5 como compuesto de partida para preparar compuestos de fórmula 2.

41

-9-

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula 4, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula 5 como compuesto de partida para preparar compuestos de fórmula 4.

- 5 Los compuestos de fórmula 4 tienen una importancia fundamental para el procedimiento de acuerdo con la invención. De acuerdo con esto, otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula 4 como tales,



10

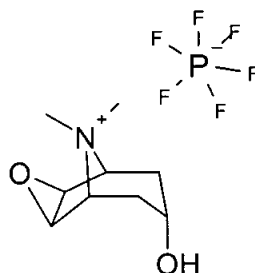
en los cuales el grupo Y^- puede tener los significados antes mencionados.

- Otro aspecto de la presente invención se refiere al empleo de compuestos de fórmula 4 como compuestos de partida para preparar compuestos de fórmula 1. Otro
- 15 aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula 1, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula 4 como compuesto de partida para preparar compuestos de fórmula 1.

- Los compuestos de fórmula 4 se obtienen como intermedios tal como se ha
- 20 descrito antes en el marco del procedimiento conforme a la invención para preparar compuestos de fórmula 1. En el marco del procedimiento de acuerdo con la invención para preparar compuestos de fórmula 1, en una forma de realización preferida de la invención no es preciso aislar el compuesto de fórmula 4.

- 25 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar procedimientos de síntesis llevados a cabo de modo ilustrativo. Se han de entender exclusivamente como modos de proceder posibles, presentados con fines ilustrativos, sin que la invención quede limitada a su contenido.

30

Ejemplo 1: Hexafluorofosfato de N-metilescopinio

5 Se disuelve en agua bromuro de N-metilescopinio, y se añade una cantidad equimolar o en exceso molar de un hexafluorofosfato soluble en agua (la sal sódica o potásica) (también el ácido hexafluorofosfórico acuoso conduce a la precipitación). El hexafluorofosfato de N-metilescopinio precipita / cristaliza como un producto blanco e insoluble en agua, se aísla, eventualmente se lava con metanol, y después se seca a
10 unos 40°C en una estufa de secado.

Punto de fusión (p.f.): 265-267°C (funde con cambio de color);

H-NMR: en acetonitrilo-d₃ σ (ppm): 1,9 (dd, 2H) , 2,55 (dd, 2H), 2,9 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,95 (dd, 4H), 3,85 (s, 1H).

15 **Ejemplo 2: Bromuro de tiotropio**

Se calientan a ebullición con reflujo 1,6 g (5 mmol) de hexafluorofosfato de metilescopinio (Ejemplo 1) y 2,0 g (7,8 mmol) de éster metílico de ácido ditienilglicólico, durante 50-70 horas, en 50 ml de acetona y en presencia de 10 g de tamiz molecular 4A.

20

Se filtra la mezcla de reacción, y se añade al filtrado una solución de 0,3 g de LiBr en 10 ml de acetona. El bromuro de N-metilescopinio sin reaccionar, que cristaliza, es separado por filtración. Tras añadir otros 0,6 g de LiBr (disueltos en acetona) precipita el bromuro de tiotropio con un rendimiento de 30% en producto
25 aislado (referido al compuesto del Ejemplo 1 empleado).

Ejemplo 3: Hexafluorofosfato de tiotropio

En el marco de la reacción del Ejemplo 2, no se aísla el hexafluorofosfato de tiotropio, sino que se hace continuar reaccionando directamente para dar bromuro de
30 tiotropio.

Con el fin de caracterizar el hexafluorofosfato de tiotropio se preparó y se aisló específicamente. Se obtuvieron así los siguientes datos caracterizantes: Punto de fusión (p.f.): 233-236°C (funde con cambio de color);

- 5 H-NMR: en acetona-d₆ : σ (ppm): 2,08 (dd, 2H) , 2,23 (dd, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,39 (m, 1H), 6,25 (s), 7,02 (m, 2H), 7,02-7,22 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), P-NMR: en acetona-d₆ : δ (ppm): -143,04, hepteto, J =4,37.

Ejemplo 4: Bromuro de tiotropio

- 10 Se calientan a ebullición con reflujo durante 24 horas 31,5 g (100 mmol) de hexafluorofosfato de metilescopinio (Ejemplo 1) y 25,4 g (100 mmol) de éster metílico de ácido ditienilglicólico, en 400 ml de acetona y en presencia de 40 g de tamiz molecular 4A, polvo (Fluka) y DMAP (4,4-dimetilaminopiridina) (el tamiz molecular se cambió por una cantidad igual al cabo de 3 horas).

- 15 Se filtra la mezcla de reacción, se lava después con 200 ml de acetona, y se añade progresivamente al filtrado una solución de 9,6 g de LiBr (110 mmol) en 110 ml de acetona. El bromuro de N-metilescopinio sin reaccionar, que cristaliza, es separado por filtración. (Precipitación fraccionada). Se separaron por filtración las fracciones
20 cristalinas, y se secaron. La composición de las fracciones se determinó mediante cromatografía en capa fina (CCF). De este modo se aislaron 16,6 g de bromuro de tiotropio (35% de rendimiento referido al compuesto del Ejemplo 1 empleado). Pureza HPLC> 99%. Pureza CCF: ninguna impureza detectable.

Ejemplo 5: Bromuro de tiotropio

- 25 Se agitan a 0°C durante 4 horas 1,6 g (5 mmol) de hexafluorofosfato de metilescopinio (Ejemplo 1) y 1,25 g (5 mmol) de éster metílico de ácido ditienilglicólico, en 50 ml de acetona y en presencia de 2 g de tamiz molecular 4A, polvo (Fluka) y 6 mg de terbutóxido de potasio.

- 30 Se filtra la mezcla de reacción, se lava después con 20 ml de acetona, y se añade progresivamente al filtrado una solución de 0,7 g de LiBr (13 mmol) en 11 ml de acetona. El bromuro de N-metilescopinio sin reaccionar, que cristaliza, es separado por filtración. (Precipitación fraccionada). Se separaron por filtración las fracciones
35 cristalinas, y se secaron. La composición de las fracciones se determinó mediante cromatografía en capa fina (CCF). Se filtraron con succión las fracciones con bromuro

de tiotropio, se lavaron con acetona, se recrystalizaron en agua, se lavaron nuevamente con acetona, y se secaron. De este modo se aislaron 1,2 g de bromuro de tiotropio (48% de rendimiento referido al compuesto del Ejemplo 1 empleado).

Pureza HPLC: 99,8% , CCF: ninguna impureza detectable

5

Ejemplo 6: Bromuro de tiotropio

Se disuelven 31,5 g (0,1 mol) de hexafluorofosfato de metilescopinio (Ejemplo 1) y 30,5 g (0,10 mol) de éster metílico de ácido 2,2'-ditienilglicólico en 400 ml de acetona, y se agitan a 0°C durante un período de 20-24 horas en presencia
10 de 90 g de zeolita tipo 4A ($\text{Na}_{12}\text{Al}_{12}\text{Si}_{12}\text{O}_{48} \times n \text{H}_2\text{O}$) y 0,2 g (1 mmol) de terbutóxido de potasio.

Se filtra la mezcla de reacción, y se añade al filtrado una solución de 8,7 g (0,10 moles) de LiBr en 100 ml de acetona.

15 El producto así cristalizado se separa por filtración, se lava con acetona, y después se seca. Se obtienen 41,4 g (rendimiento 87,7%), con un grado de conversión de 90%.

Ejemplo 7: Tetrafenilborato de N-metilescopinio

Se disuelven 20 g (80 mmol) de bromuro de metilescopinio en 500 ml de metanol. Se añaden dosificadamente 27,38 g (80 mmol) de tetrafenilborato sódico,
20 disueltos en 150 ml de metanol. Se continúa agitando la suspensión resultante durante 10 minutos a temperatura ambiente, y se filtra. Se lavan con 50 ml de metanol los cristales separados, y se secan.

Rendimiento: 39,1 g (rendimiento 91,73%). P.f.: 261°C.

25

Ejemplo 8: Tetrafenilborato de tiotropio

Se disuelven 0,245 g (0,5 mmol) de tetrafenilborato de metilescopinio (Ejemplo 7) y 0,154 g (0,6 mmol) de éster metílico de ácido 2,2'-ditienilglicólico en 25 ml de acetona, y se agitan a 0°C durante un período de 20-30 horas en presencia de 1,0 g
30 de zeolita tipo 4A ($\text{Na}_{12}\text{Al}_{12}\text{Si}_{12}\text{O}_{48} \times n \text{H}_2\text{O}$) y 5 mg de terbutóxido de potasio.

Según el análisis HPLC, al cabo de 26 horas el 79% del éster metílico de ácido 2,2-ditienilglicólico empleado se había transformado en tetrafenilborato de tiotropio.
(rendimiento no aislado: 43%)

35

48

Las reacciones mostradas a modo de ejemplo transcurren prácticamente sin formación de subproductos. Si eventualmente las reacciones transcurriesen sin conversión completa de los materiales de partida, se puede devolver a la reacción del Ejemplo 1 el bromuro de N-metilescopinio aislado en el primer paso de la elaboración, y elevar así de manera significativa el rendimiento global en el marco de un procedimiento de preparación.

10

15

20

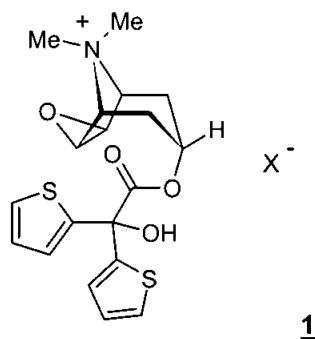
25

30

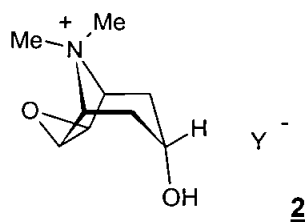
35

REIVINDICACIONES**1. Procedimiento para preparar sales de tiotropio de fórmula 1**

5

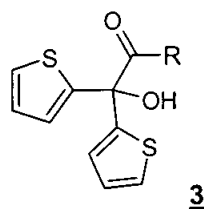


en las cuales

 X^- puede significar un anión con carga negativa sencilla,10 caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de Fórmula 2

en el cual

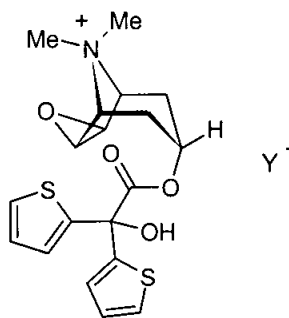
15 Y^- puede significar un anión lipófilo con carga negativa sencilla, distinto de X^- , con preferencia un anión seleccionado del grupo compuesto por hexafluorofosfato, tetrafluoroborato, tetrafenilborato y sacarinato, de manera especialmente preferida hexafluorofosfato o tetrafenilborato.

20 en un solo paso, con un compuesto de fórmula 3

en el cual

R significa un radical seleccionado del grupo compuesto por metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isopropeniloxi, butoxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, feniloxi, nitrofeniloxi, fluorofeniloxi, pentafluorofeniloxi, viniloxi, 2-aliloxi, -S-metilo, -S-etilo y -S-fenilo,

en un disolvente adecuado, y con adición de una base adecuada, para proporcionar un compuesto de fórmula 4



pudiendo tener el grupo Y^- los significados antes indicados, y se transforma el compuesto de fórmula 4, sin aislarlo, mediante reacción con una sal Kat^+X^- , representando Kat^+ un catión seleccionado del grupo compuesto por Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} y cationes orgánicos con N cuaternario (por ejemplo N,N-dialquilimidazolio, tetra-alquilamonio) y X^- puede tener los significados antes indicados, en el compuesto de fórmula 1.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual

X^- puede significar un anión con carga negativa sencilla seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, yoduro, metansulfonato, p-toluensulfonato y trifluorometansulfonato, preferentemente cloruro, bromuro o metansulfonato, de manera especialmente preferida bromuro.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el cual la reacción se lleva a cabo con un compuesto de fórmula 3, en el cual

R puede ser un radical seleccionado del grupo compuesto por metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isopropeniloxi, butoxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, feniloxi, nitrofeniloxi, fluorofeniloxi, pentafluorofeniloxi, viniloxi y 2-aliloxi.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el cual la reacción se lleva a cabo con un compuesto de fórmula 2, en el cual

Y⁻ puede ser un anión con carga negativa sencilla, seleccionado del grupo compuesto por hexafluorofosfato, tetrafluoroborato, tetrafenilborato y sacarinato.

5

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la posterior reacción del compuesto de fórmula 4 para proporcionar el compuesto de fórmula 1 tiene lugar con ayuda de una sal KatX, en la cual Kat⁺ está seleccionado del grupo compuesto por Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, cationes orgánicos con N cuaternario (por ejemplo N,N-dialquilimidazolio, tetra-alquilamonio), y en la cual X⁻ puede tener los significados antes indicados.

10

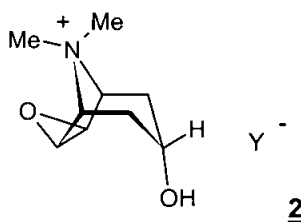
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la reacción del compuesto de fórmula 2 con el compuesto de fórmula 3 es activada mediante la adición de un catalizador.

15

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el catalizador está seleccionado del grupo compuesto por zeolitas, alcóxidos, lipasas, y aminas terciarias.

20

8. Compuestos de fórmula 2



25

en los cuales

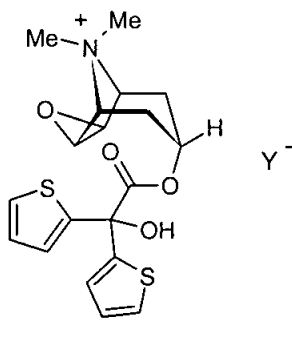
Y⁻ puede significar un anión lipófilo con carga negativa sencilla, con preferencia un anión seleccionado del grupo compuesto por hexafluorofosfato, tetrafluoroborato, tetrafenilborato y sacarinato.

30

9. Empleo de compuestos de fórmula 2 según la reivindicación 8 como compuestos de partida para preparar compuestos de fórmula 1.

10. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula 1, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula 2 según la reivindicación 8 como compuesto de partida para preparar compuestos de fórmula 1.

5 11. Compuestos de fórmula 4



en los cuales

10 Y⁻ puede significar un anión lipófilo con carga negativa sencilla, preferiblemente un anión seleccionado del grupo compuesto por hexafluorofosfato, tetrafluoroborato, tetrafenilborato y sacarinato.

12. Empleo de compuestos de fórmula 4 según la reivindicación 11 como
15 compuestos de partida para preparar compuestos de fórmula 1.

13. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula 1, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula 2 según la reivindicación 11 como compuesto de partida para preparar compuestos de fórmula 1.

20

25

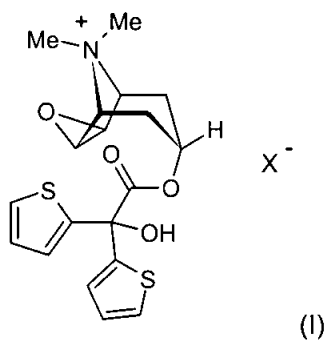
30

Resumen

NUEVO PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALES DE TIOTROPIO

5

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar sales de tiotropio de fórmula general (I)



10

en las cuales X^- puede tener los significados que se mencionan en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva.

15

20

25

30

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P01-1902/PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2006/064559	internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/07/2006	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 27/07/2005
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser Internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 6 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts**a. Hinsichtlich der Sprache** beruht die Internationale Recherche auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der Internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

b. ☐ Hinsichtlich der in der Internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz siehe Feld Nr. 1.**2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld Nr. II).**3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld Nr. III).**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses Internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

- a. Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:** Abb. Nr. _____
☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- b. ☐ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.**

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D451/10 C07D451/06 A61K31/46 A61P11/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D A61K A61P

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 03/057694 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BRANDENBURG JOERG [DE]; PFRENGLE WAL) 17. Juli 2003 (2003-07-17) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Beispiel 2 Seite 9, Zeile 16 - Zeile 19 Ansprüche 1,9	1,8,11
P,X	WO 2006/021559 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BELZER WERNER [DE]; HAMM RAINER [DE]) 2. März 2006 (2006-03-02) Zusammenfassung Beispiele Ansprüche	1,8
	----- -/--	

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

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

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

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

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

10. Januar 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/01/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, Elke

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2005/042526 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BANHO) 12. Mai 2005 (2005-05-12) Zusammenfassung Seite 9, Zeile 11; Beispiele Ansprüche	11
X	US 2005/096341 A1 (BANHOLZER ROLF [DE] ET AL) 5. Mai 2005 (2005-05-05) Zusammenfassung Seite 2, Absatz 20 Beispiele 1-4 Ansprüche	11
X	EP 1 504 756 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK [JP]) 9. Februar 2005 (2005-02-09) Zusammenfassung Beispiele Ansprüche 1,2	11
X	WO 02/096423 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; YEADON MICHAEL [GB]; ARMSTRONG ROISI) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) Zusammenfassung Seite 37, Absatz 128 Beispiele Ansprüche	11

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

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

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

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

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

siehe Zusatzblatt

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

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☒ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

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

1. Ansprüche: 1-7

Verfahren zur Herstellung von Tiotropiumsalzen der Formel 1 unter Verwendung von Edukten der Formeln 2,3 und 4.

2. Ansprüche: 8-10

Zwischenprodukte der Formel 2 und deren Verwendung im Verfahren zur Herstellung von Tiotropiumsalzen der Formel 1.

3. Ansprüche: 11-13

Zwischenprodukte der Formel 4 und deren Verwendung im Verfahren zur Herstellung von Tiotropiumsalzen der Formel 1.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

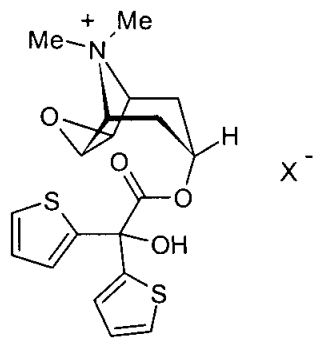
PCT/EP2006/064559

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03057694 A	17-07-2003	AU 2002361218 A1	24-07-2003
		BR 0215493 A	28-12-2004
		CA 2471755 A1	17-07-2003
		CN 1610680 A	27-04-2005
		DE 10200943 A1	24-07-2003
		EP 1467993 A1	20-10-2004
		HR 20040623 A2	30-04-2005
		HU 0402604 A2	28-04-2005
		JP 2005519890 T	07-07-2005
		MX PA04006677 A	04-10-2004
		NZ 534339 A	29-04-2005
		ZA 200403852 A	22-06-2005
WO 2006021559 A2	02-03-2006	AR 050714 A1	15-11-2006
		DE 102004041253 A1	02-03-2006
		US 2006047120 A1	02-03-2006
WO 2005042526 A	12-05-2005	AU 2004285683 A1	12-05-2005
		BR PI0416136 A	02-01-2007
		CA 2544348 A1	12-05-2005
		CN 1882582 A	20-12-2006
		MX PA06004697 A	05-07-2006
US 2005096341 A1	05-05-2005	KEINE	
EP 1504756 A	09-02-2005	WO 2005023269 A1	17-03-2005
		US 2006286040 A1	21-12-2006
WO 02096423 A2	05-12-2002	AT 347361 T	15-12-2006
		AU 2002314102 A1	09-12-2002
		CA 2448363 A1	05-12-2002
		EP 1397135 A2	17-03-2004
		JP 2004530705 T	07-10-2004
		MX PA03010791 A	02-03-2004

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	C07D 451/010
22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s)	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		102005035112.3		27/07/2005		DE
					(72) Inventor(es)	JOERG BRANDENBURG WALDEMAR PFRENGLE
					(74) Apoderado:	EMILIO FERRERO
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:					27/02/2008
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					
	Fecha de presentación de la solicitud:					24/07/2006
	No. de solicitud PCT/EP2006/064559					
					(87)	Publicación internacional
						Fecha: 01/02/2007
						N° publicación: WO 2007/012626 A2
(54) Título: NUESTRO PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALES DE TIOTROPIO						

Reivindicación(es):

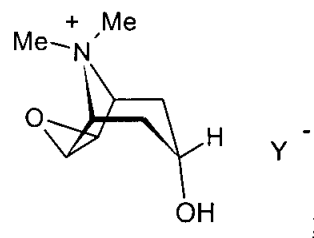
1. Procedimiento para preparar sales de tiotropio de fórmula 1



en las cuales

X⁻ puede significar un anión con carga negativa sencilla,

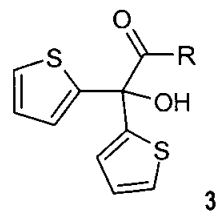
caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de Fórmula 2



en el cual

Y⁻ puede significar un anión lipófilo con carga negativa sencilla, distinto de X⁻, con preferencia un anión seleccionado del grupo compuesto por hexafluorofosfato, tetrafluoroborato, tetrafenilborato y sacarinato, de manera especialmente preferida hexafluorofosfato o tetrafenilborato.

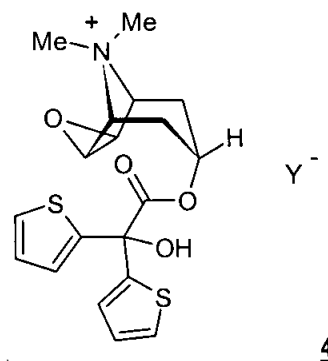
en un solo paso, con un compuesto de fórmula 3



en el cual

R significa un radical seleccionado del grupo compuesto por metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isopropenilo, butoxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, fenilo, nitrofenilo, fluorofenilo, pentafluorofenilo, vinilo, 2-alilo, -S-metilo, -S-etilo y -S-fenilo,

en un disolvente adecuado, y con adición de una base adecuada, para proporcionar un compuesto de fórmula 4



pudiendo tener el grupo Y⁻ los significados antes indicados, y se transforma el compuesto de fórmula 4, sin aislarlo, mediante reacción con una sal Kat⁺X⁻, representando Kat⁺ un catión seleccionado del grupo compuesto por Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ y cationes orgánicos con N cuaternario (por ejemplo N,N-dialquilimidazolio, tetra-alquilamonio) y X⁻ puede tener los significados antes indicados, en el compuesto de fórmula 1.

59.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007417- -00000-0000

Fecha: 2008-01-25 17:00:16 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 1,694
FECHA : ENERO 8 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808481	08/01/2008	56,858,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
TOTAL :			\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 13736-841-074-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007417- -00000-0000

Fecha: 2008-01-25 17:00:16 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

ercio
NCIA

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. Neva 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

Folio 61

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM GMBH & CO. KG

REFERENCIA	Radicación No.	8 7417
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/064559
	Fecha inicio fase nacional	27/02/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5517
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

10 4 MAR. 2008

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

adpall