

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-81873

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO
DE BENCIMIDAZOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

74. APODERADO

22. BOGOTÁ, D.C.,

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081873- -00000-0000

Fecha: 2009-08-05 17:10:43 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 56

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 INTERNATIONAL GMBH sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ 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 <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Wolfgang BROEDER Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania 2. Rainer SOBOTTA Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2008/051397</u> Fecha: <u>5 de febrero de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/095928 A1</u> Fecha: <u>14 de agosto de 2008</u>			
6 Título (54) <u>PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE UN DERIVADO DE BENCIMIDAZOL</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 401/012</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐ <u>EP</u>	<u>6 de febrero de 2007</u>	<u>07101822.0</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>09-49.154</u> Fecha: <u>7 de julio de 2009</u>			

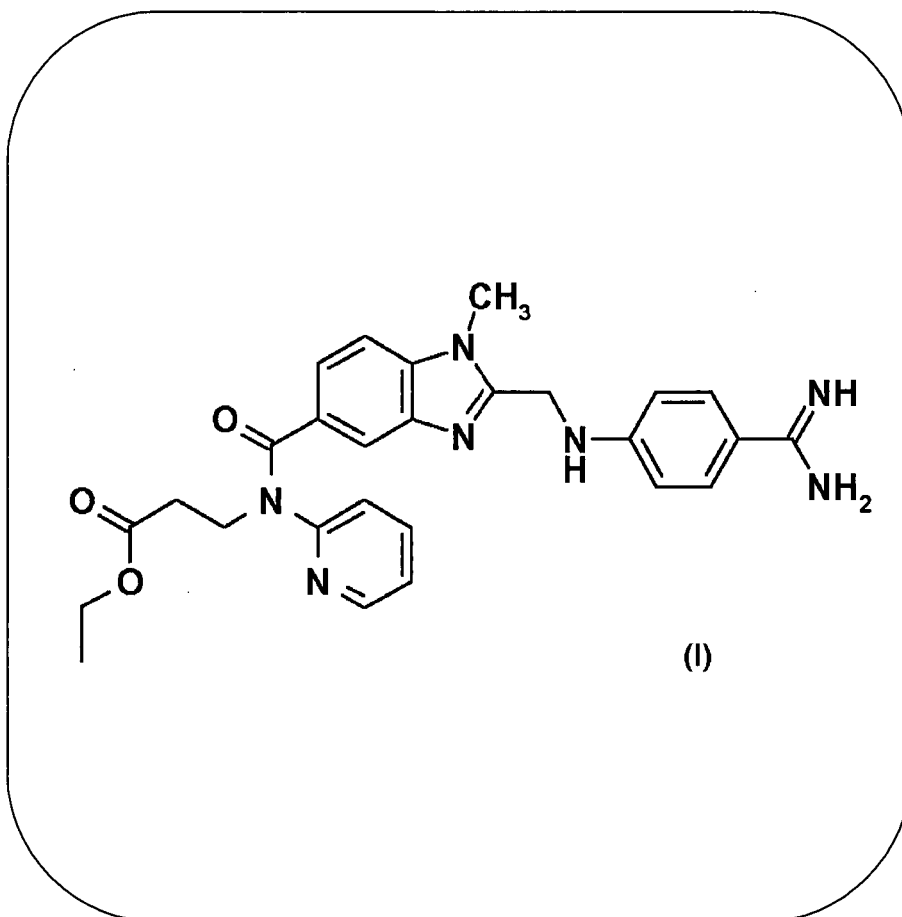
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por.
- ☒ 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: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZFIRMA: Luz Clemencia de Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/095928 A1

Descripción:

Páginas 11 en el idioma original

Páginas 12 en español

Reivindicaciones: Número (s) 9

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional.

4. ☒ Extracto de publicación.

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



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

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

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B T063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

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

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

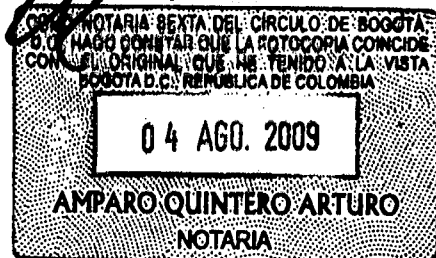
Munich, 18 de Diciembre de 1995

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

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



PAGADO



BOE H RUN 6212 INCLUMEN



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

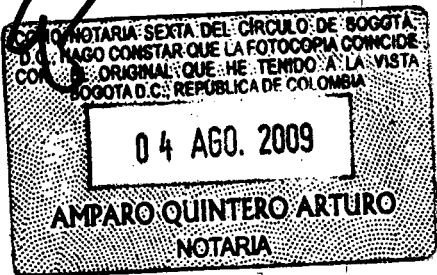
R. P. P.
05/000

COPIA DE LA
DOCUMENTACIÓN DE
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1990 ENE - 24 A 11:44

DEPARTAMENTO DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.



1-0451334027
Resolución No. 597 Ministerio

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SIV
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

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

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

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

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy
BOEHRINGER INGELHEIM
in/en **INTERNATIONAL GMBH**

ppa. *Dieter*
Dr. Dieter Laudien
Signature

ppa. *Arturo*
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

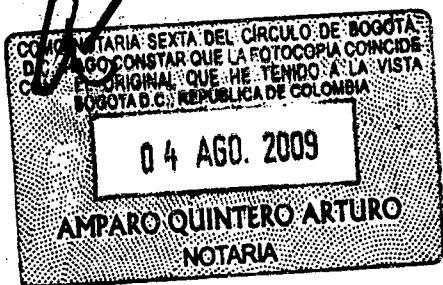
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA, 04 AGO. 2009
NOTARIA ALEXANDER DIAZ DE BOGOTÁ
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



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

UR. Nr. 2659 / 95 V.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

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

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

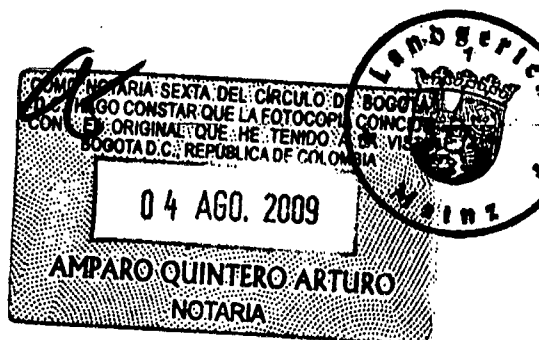
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und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

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



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

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861
DM
Mainz, den 13. DEZ. 1995



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hanns Paul Tüttenberg

7

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

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

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

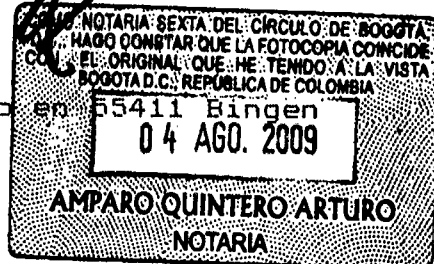
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

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

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.



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

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

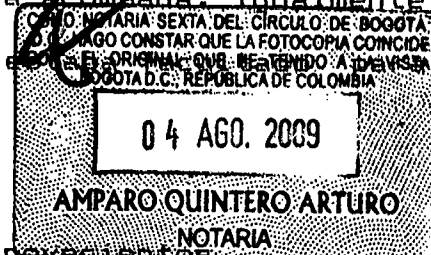
del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

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

910 E 1

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



Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

COPIA
TRADUCCION
INTERPRETE
Resolución No. 599 Ministros

9

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

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

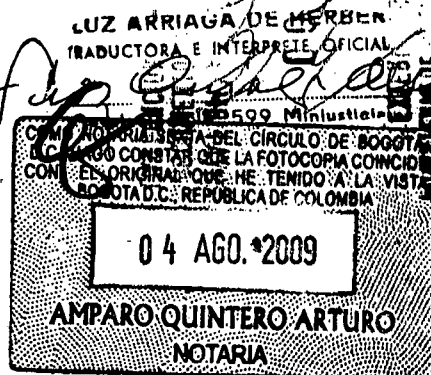
Costas

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

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedenentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 11 de 11 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.



DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

EN ESTA NOTARIA
09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

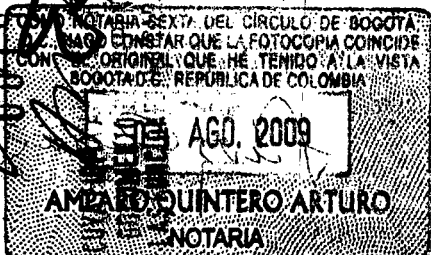


NO 55 130000
RESPONSIBILITY NO 00 000 000

1496 ENE 10 A 11:33

JEFE DE CALIFICACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES



TELEFAX: (57) (1) 3-9850
TELEX: 45479 CAVE CO
(23)7407375 CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

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

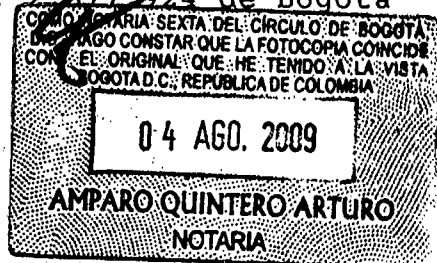
Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá



Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

Compareció(eron)

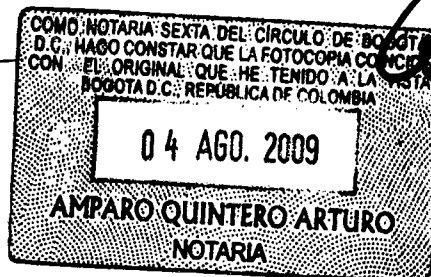
quien(es) exhibió(aron) la(s)

2877927
438019

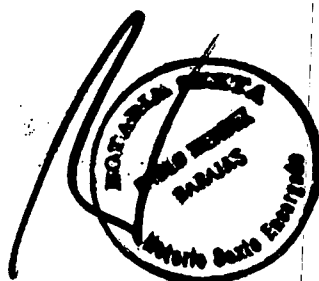
y la(s) Libreta(s) Militares)

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

[Signature]



[Signature]



50

Case P01/2190 CO -1-

CAVELIER

374

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

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) **Wolfgang BROEDER**

(2) **Rainer SOBOTTA**

domiciliado(s) en

(1) **Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania**

(2) **Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania**

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)

de invención:

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

BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173,**
55216 Ingelheim am Rhein,
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

Ingelheim

June 25, 2009

por/by

Wolfgang BROEDER

Firma/Signature

Wolfgang Broeder

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Ingelheim

2nd of June, 2009

por/by

Rainer SOBOTTA

R

Firma/Signature

Rainer Sobotta

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) **Wolfgang BROEDER**

(2) **Rainer SOBOTTA**

of

(1) **Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany**

(2) **Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany**

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

**"PROCESS FOR THE PREPARATION OF A
BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE"**

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

BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH

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

domiciled in **Binger Strasse 173,**
55216 Ingelheim am Rhein,
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

UR.Nr. 1082/2009

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

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 22nd day of June

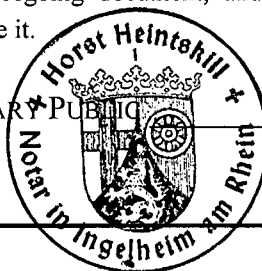
200 9 before me, a Notary Public of

Ingelheim am Rhein

personally appeared Mr. Rainer Sobotta-----

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

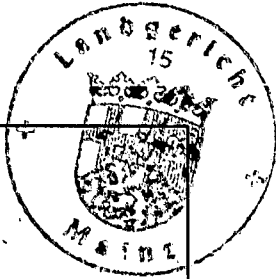
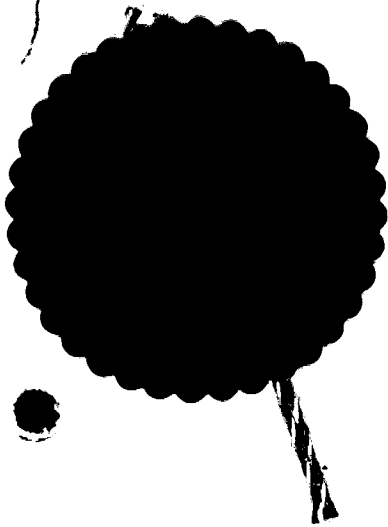
.....

UR.Nr. 1125/2009

Notarial Certification (Induividual)

On this 25th day of June 2009 before me, a Notary Public of Ingelheim am Rhein personally appeared Mr. Dr. Wolfgang Broeder, to me known and known to me to be the person who executed that foregoing document, and who has legal capacity to execute it.


Notary Public



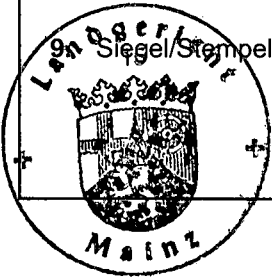
APOSTILLE

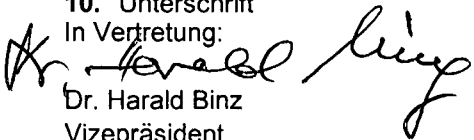
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
- 2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
- 3. in seiner Eigenschaft als Notar
- 4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

- 5. in Mainz 6. am 26.06.2009
- 7. durch den Präsidenten des Landgerichts
- 8. unter Nr. 1005/2009



10. Unterschrift
In Vertretung:

Dr. Harald Binz
Vizepräsident

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, den 26.06.09


Beyr
Justizbeschäftigte

14

TRADUCCIÓN OFICIAL 212/2009 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA. DE ACUERDO CON DICHO DOCUMENTO 1) **WOLFGANG BROEDER**, 2) **RAINER SOBOTTA**, DOMICILIADOS AMBOS EN **BOEHRINGER INGELHEIM GMBH, CD PATENTS, BINGER STR. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA** DECLARAN BAJO JURAMENTO SER LOS INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DE LA INVENCION **"PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE UN DERIVADO DE BENZIMIDAZOL"** Y QUE CEDEN SIN RESERVAS NI LIMITACIONES EN FAVOR DE **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**, UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE ALEMANIA, DOMICILIADA EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM REIN, ALEMANIA, TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCION Y QUE LA CITADA COMPAÑIA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE CORRESPONDIENTE EN LA REPUBLICA DE COLOMBIA. DADO Y FIRMADO POR WOLFGANG BROEDER EL 25 DE JUNIO DE 2009 EN INGELHEIM. DADO FIRMADO EL 22 DE JUNIO DE 2009 EN INGELHEIM FOR RAINER SOBOTTA.

UR. NR. 1082/2009

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUAL)

A los 22 de junio de 2009, ante mí, notario público de INGEHEIM AM RHEIN, compareció personalmente el señor RAINER SOBOTTA, a quien doy fe de conocer y de quien me consta que es la persona firmante del documento que precede y quien


Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

tiene capacidad legal para otorgarlo. Firmado: HORST
HEINTSKILL.

UR. NR.1125/2009

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUAL)

Hoy 25 de junio de 2009, ante mí, notario público de
Ingelheim am Rhein compareció personalmente el señor Doctor
Wolfgang Broeder, a quien conozco y de quien me consta que es
la persona que firmó ese documento precedente y quien posee
capacidad jurídica para firmarlo. Firmado: notario público

SELLO REALZADO.

APOSTILLA NR. 1005/2009

ECN\ECN\ID-154421\WPCL002G

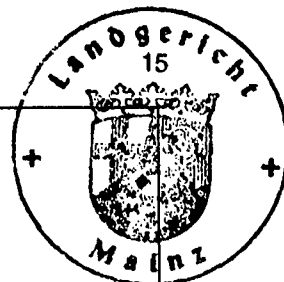
Bogotá, 21 de julio de 2009.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

18

La presente traducción oficial No. 0073/09 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 al Protocolo Notarial No. 1125/2009 en idioma inglés, en un DOCUMENTO DE CESIÓN.



APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Horst Heintskill
3. en su calidad de Notario
4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein

Certificado

5. en Maguncia 6. el 26 de junio de 2009
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 1005/2009
9. Sello/timbre

10. Firma
En representación:

Dr. Harald Binz
Dr. Harald Binz
Vicepresidente



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 €

Maguncia, 26.06.09

(Beyer)

Funcionaria de justicia

SELLO: TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 22 de julio de 2009

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

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 August 2008 (14.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/095928 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01)

(74) Agent: HAMMANN ET AL., Heinz; c/o BOEHRINGER
INGELHEIM GMBH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim
Am Rhein (DE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/051397

(22) International Filing Date: 5 February 2008 (05.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07101822.0 6 February 2007 (06.02.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am
Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BROEDER, Wolf-
gang [DE/DE]; Boehringer Ingelheim Gmbh, Cd Patents,
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).
SOBOTTA, Rainer [DE/DE]; Boehringer Ingelheim
Gmbh, Cd Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am
Rhein (DE).

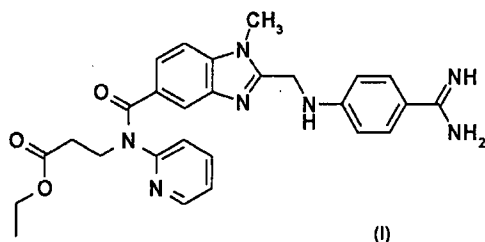
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF A BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE

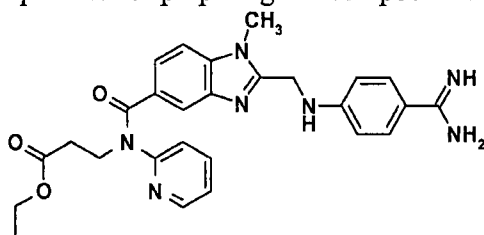


(57) Abstract: The invention relates to a process for preparing the
compound of formula 1, a valuable intermediate product in the syn-
thesis of the pharmaceutical active substance dabigatran etexilate.

WO 2008/095928 A1

PROCESS FOR THE PREPARATION OF A BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE

The invention relates to a process for preparing the compound of formula 1



1,

- 5 a valuable intermediate product in the synthesis of the pharmaceutical active substance dabigatran etexilate.

Prior art

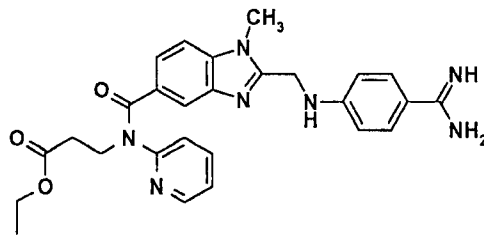
- Dabigatran etexilate is known in the prior art and was first disclosed in International Patent
 10 Application WO 98/37075. Processes for preparing dabigatran etexilate are also known from WO 2006/000353 or from Huel et al. (J. Med. Chem., 2002, 45, 1757 ff).

- As can be seen from WO 2006/000353, the compound of formula 1 is of central
 15 importance in the synthesis of dabigatran etexilate as an intermediate product.

- The aim of the present invention is to provide a process which allows for an improved
 large-scale industrial synthesis of the compound of formula 1.

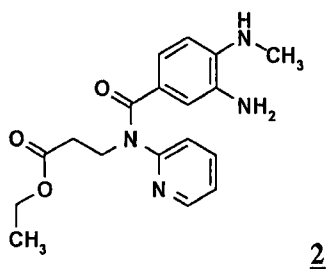
Detailed description of the invention

- 20 The present invention relates to a process for the large-scale industrial preparation of the compound of formula

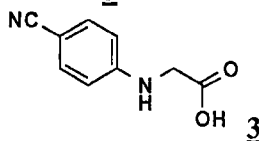


1,

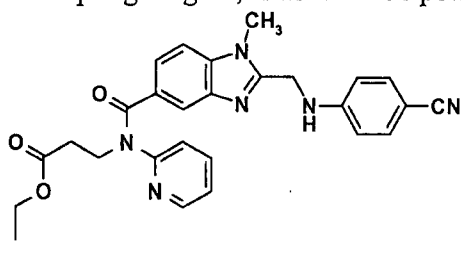
- optionally in the form of the acid addition salts thereof, preferably in the form of the para-
 25 toluenesulphonic acid salt thereof,
 characterised in that in a first step a diamine of formula 2



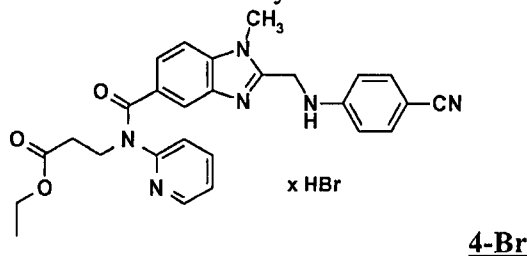
is reacted, by means of the carboxylic acid 3



in the presence of a suitable coupling reagent, to form a compound of formula 4



which is converted without isolation into the hydrobromide of formula 4-Br



which is finally converted into the amidine of formula 1.

- 10 For reacting the compound of formula 2 to form the compound of formula 4 the following procedure is preferably adopted according to the invention.

- 15 The compound of formula 2 is first of all dissolved in a suitable solvent. Suitable solvents according to the invention are preferably solvents selected from the group comprising methylene chloride, dimethylformamide, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, dioxane and mixtures thereof, of which dimethylformamide and tetrahydrofuran are preferred. According to the invention tetrahydrofuran is of particular importance as a solvent at this point.

Preferably 0.5 - 1 l (litre), particularly preferably 0.65 - 0.85 l, more preferably 0.7 - 0.8 l of the above-mentioned solvent is used per mole of the compound of formula 2 used.

Besides the above-mentioned solution another solution is also prepared which contains the
5 carboxylic acid of formula 3 as well as the above-mentioned coupling reagent. For this, according to the invention, the coupling reagent is preferably first of all dissolved in a solvent, which is preferably selected from among the group of solvents mentioned above. Preferably the same solvent is used as is used to dissolve the compound of formula 2. The coupling reagent is preferably selected from among N,N'-dicyclohexylcarbodiimide,
10 N,N'-carbonyldiimidazole and carbonyl-di-(1,2,4-triazole), while N,N'-carbonyldiimidazole and carbonyl-di-(1,2,4-triazole), preferably carbonyl-di-(1,2,4-triazole), are of particular importance according to the invention.

Preferably 1 - 2 mol, particularly preferably 1 - 1.5 mol, more preferably 1.05 - 1.25 mol of
15 the above-mentioned coupling reagent are used per mol of the compound of formula 2 used. Preferably, 1 - 3 l, particularly preferably 1.5 - 2.5 l, more preferably 1.8 - 2.2 l of the above-mentioned solvent are used, per mol of the compound of formula 2 put in, to dissolve the coupling reagent in the above-mentioned solvent.

20 The solution of the coupling reagent thus prepared is either stirred at ambient temperature or heated with stirring to a temperature of about 25 - 50°C, preferably 30 - 40°C, particularly preferably 32 - 38°C and then combined with the compound of formula 3. The addition of the compound of formula 3 preferably takes place batchwise over a period of 0.25 to 4 h (hours), preferably over a period of 0.5 to 3 h, particularly preferably over a
25 period of 1 to 2 h. The addition of the compound 3 is preferably carried out with the existing solution at a constant temperature.

Preferably 1 - 2 mol, particularly preferably 1 - 1.5 mol, more preferably 1.05 - 1.15 mol of the above-mentioned compound of formula 3 are used, per mol of the compound of
30 formula 2 put in.

After the addition of the compound of formula 3 the solution of coupling reagent and 3 thus obtained is optionally stirred for a further period of 0.25 to 4 h (hours), preferably over a period of 0.5 to 3 h, particularly preferably over a period of 0.5 to 1 h. During this

time the solution is preferably maintained in one of the above-mentioned temperature ranges, while the temperature is particularly preferably kept constant.

The solution thus obtained is then added to the solution of the compound of formula 2 already prepared. Preferably the solution of compound 2 described above is heated beforehand with stirring to a temperature in the range from about 30 - 65°C, preferably 40 - 60°C, particularly preferably 47 - 53°C.

The solution of coupling reagent and compound 3 prepared is preferably metered into the solution of compound 2 over a period of 0.5 - 5 h, preferably 1 - 4 h, particularly preferably 2 - 3 h. During this time the temperature of the existing solution of compound 2 is preferably kept constant.

After the addition of the solution prepared from 3 and coupling reagent has ended it may optionally be useful to dilute the reaction solution further by the addition of solvent. If more solvent is added, preferably one of the above-mentioned solvents is used, while it is particularly preferable to use the solvent that has already been used to prepare the solution of compound 2.

If the solution is further diluted, preferably 0.1 - 0.5 l, particularly preferably 0.2 - 0.3 l of the above-mentioned solvent is used per mol of the compound of formula 2 used.

After the addition of the solution prepared from 3 and coupling reagent has ended and any additional solvent has been added, the solution obtained is stirred for a further period of at least 1 to 8 h (hours), preferably at least 2 to 7 h, particularly preferably at least 3 to 6 h. The solution is preferably kept within one of the above-mentioned temperature ranges, and particularly preferably the temperature is kept constant.

Then large amounts of the solvent are optionally distilled off under reduced pressure. Particularly preferably, 1 - 1.8 l, particularly preferably 1.2 - 1.7 l, more preferably 1.4 - 1.5 l of the above-mentioned solvent is eliminated by distillation, per mol of compound 2 used.

The distillation of the solvent is preferably carried out in a temperature range of about 40 - 65°C, particularly preferably at 50 - 60°C. If it is not possible to distil off the solvent at normal pressure within this temperature range on account of the choice of solvent, the pressure is lowered until distillation takes place successfully within the temperature range specified.

- It may optionally be advantageous to entrain any residual amounts of the solvent originally used which are present in the distillation residue by adding another solvent. If for example tetrahydrofuran is used as solvent for the reaction described hereinbefore, the use of n-butyl acetate has proved advantageous. If n-butyl acetate is used at this point it is distilled off together with the tetrahydrofuran under reduced pressure at a temperature of about 50-85°C. The distillation is carried out such that the tetrahydrofuran used previously is almost totally removed and only n-butyl acetate remains as solvent. After distillation is complete the remaining solution is combined with acetic acid. Preferably, concentrated acetic acid is used at this point, particularly glacial acetic acid (approx. 99% acetic acid).
- Preferably 100 - 200 g (grams), particularly preferably 120 - 170 g, more preferably 130 - 145 g of the above-mentioned concentrated acetic acid are used, per mol of the compound of formula 2 used.
- Then the mixture is heated with stirring to a temperature in the range from about 65 - 100°C, preferably 75 - 95°C, particularly preferably 85 - 90°C and stirred at least over a period of 0.5 - 5 h, preferably 1 - 4 h, particularly preferably 2 - 3 h at constant temperature.
- Then the mixture is preferably brought to a temperature in the range from about 45 - 85°C, preferably 55 - 80°C, particularly preferably 65 - 75°C and mixed with water for further working up. Particularly preferably, 0.5 - 2 l, particularly preferably 0.75 - 1.5 l, more preferably 0.9 - 1.1 l of water are added, per mol of the compound of formula 2 used. Optionally, aqueous NaCl solution is also added, besides water. If NaCl is also added, preferably 20 - 80 g (grams), particularly preferably 30 - 60 g, more preferably 40 - 50 g NaCl are used, per mol of the compound of formula 2 used.
- The phase mixture thus obtained is mixed thoroughly and the aqueous phase is separated off using conventional methods. Optionally the phase separated off is extracted again with the organic solvent used previously. The solvent is removed from the organic phases by distillation under reduced pressure.
- The distillation of the solvent is preferably carried out in a temperature range of below 80°C, preferably at about 60 - 80°C, particularly preferably at 70 - 80°C. If it is not possible to distil off the solvent at this temperature range under normal pressure on account of the choice of solvent, the pressure is lowered until the distillation takes place successfully within the temperature range specified.

23

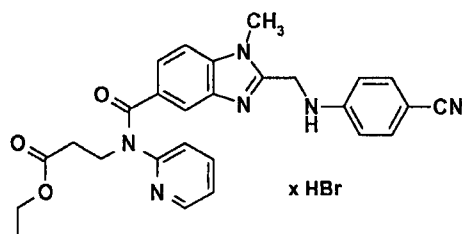
The distillation residue remaining contains the compound of formula 4, which is further reacted directly, according to the invention, without being isolated, using the procedure described below, to obtain the compound of formula 4-Br.

- The distillation residue is combined with an alcohol, preferably with ethanol or isopropanol, particularly preferably isopropanol, and optionally heated slightly. Preferably, 0.5 - 3 l, particularly preferably 1 - 2.5 l, more preferably 1.5 - 2 l of the above-mentioned alcohol are added per mol of the compound of formula 2 used.
- If the resulting mixture is heated, a temperature of preferably about 25 - 50°C, preferably 30 - 40°C, particularly preferably 32 - 38°C is selected.
- Then aqueous hydrobromic acid is added. It is particularly preferable to use concentrated aqueous hydrobromic acid. For example, 48% aqueous hydrobromic acid may be used. Sufficient hydrobromic acid is added at constant temperature, with stirring, until the pH of the mixture obtained is less than 3, preferably less than 2, and particularly preferably is in the range between pH 0.6 - 1.3. Using the 48% hydrobromic acid mentioned hereinbefore by way of example, 0.1 - 0.3 kg, preferably 0.15 - 0.25 kg, particularly preferably 0.17-0.21 kg hydrobromic acid (48%) may be added per mol of the compound of formula 2 used.

- After the addition of the hydrobromic acid has ended the mixture obtained is stirred for a further period of at least 5 to 60 min (minutes), preferably at least 10 to 45 min, particularly preferably at least 20 to 30 min. During this time the solution is preferably maintained in one of the above-mentioned temperature ranges, while the temperature is particularly preferably kept constant. Then the resulting mixture is preferably cooled to a temperature in the range from 0 to 20°C, preferably 5 to 15°C, particularly preferably 7-13°C and stirred at this temperature for a further period of at least 0.5 to 2 h (hours), preferably at least 0.75 to 1.5 h, particularly preferably at least 1 h.

- The resulting suspension of 4-Br in alcohol is then freed from the solvent by centrifuging and the residue remaining is optionally washed with one of the above-mentioned alcohols.
- The 4-Br obtained is then dried in vacuo at a temperature of not more than 30 - 65°C, preferably not more than 50 - 60°C.

The present invention further relates to the hydrobromide of formula 4-Br

**4-Br**

thus obtained as such. Surprisingly it has been found that this salt of the compound of formula **4** is particularly easy to separate off, which makes it significantly simpler to isolate this intermediate product during reactions on an industrial scale. By ease of separation is meant, within the scope of the present invention, the ability to free the resulting crystalline product from the solvent by filtration, suction filtering, centrifuging or comparable methods of isolation. An improvement to the separation qualities has a direct effect on the throughput of the process and is therefore of exceptional importance, particularly when carrying out reactions on an industrial scale. The product, having better separation qualities, can be isolated faster, washed faster and better and hence dried faster as well.

The compound of formula **1** may be obtained from the compound **4-Br** using the following procedure.

4-Br is first of all preferably added to an organic solvent mixed with a suitable acid. The acid is preferably hydrochloric acid according to the invention and the solvent is preferably an alcohol. Particularly preferably, isopropanol or ethanol, particularly preferably ethanol is used. It has proved particularly preferable according to the invention to use 5-12 molar, particularly preferably 9 - 11 molar ethanolic hydrochloric acid. If, as is particularly preferred according to the invention, 10 molar ethanolic hydrochloric acid is used, preferably 0.4 - 1.5 kg, preferably 0.6 - 1.0 kg, particularly preferably 0.75 - 0.85 kg of the 10 molar ethanolic hydrochloric acid are used per mol of the compound **4-Br** used.

4-Br is preferably added to the acid-containing alcohol according to the invention at a temperature in the range from about 20 - 25°C, preferably at ambient temperature (23°C), with stirring. Preferably, according to the invention, the compound of formula **1** is prepared in the form of an acid addition salt. Particularly preferably the compound of formula **1** is prepared in the form of its para-toluenesulphonic acid salt. If the compound of formula **1** is to be obtained as a paratoluenesulphonic acid addition salt, it has proved advantageous to add the para-toluenesulphonic acid at this stage. Accordingly, after the

addition of the solution of **4-Br** to the above-mentioned, preferably hydrochloric, acid-containing alcohol, p-toluenesulphonic acid is also added. The para-toluenesulphonic acid is preferably added in the form of its hydrate.

Alternatively to the procedure described above, all the para-toluenesulphonic acid may be added first, before the compound **4-Br** is added to the acid-containing alcohol. Preferably 180 - 300 g (grams), particularly preferably 200 - 300 g, more preferably 245 - 255 g of the above-mentioned aqueous p-toluenesulphonic acid may be added per mol of the compound of formula **4-Br** used.

10 After the addition has ended the mixture is preferably adjusted, with stirring, to a temperature in the range from about 23 - 40°C, preferably 25 - 35°C, particularly preferably 28 - 29°C and stirred for a further period of at most 12 - 36 h, preferably at most 20 - 28 h, particularly preferably at most 23 - 25 h at constant temperature.

15 It may then optionally be sensible to dilute the reaction solution further by the addition of solvent. If more solvent is added, preferably one of the above-mentioned alcohols is used, while it is particularly preferable to use the particular alcohol that has already been used to prepare the solution of the compound **4-Br**. Accordingly, ethanol is preferably used here as well.

20 If the solution is diluted further, preferably 0.5 - 1.5 l, particularly preferably 0.8 - 1.0 l of the above-mentioned solvent, preferably alcohol, particularly preferably ethanol is used per mol of the compound of formula **4-Br** used.

25 Then the mixture is cooled with stirring to a temperature in the range from about -10 to 15°C, preferably -5 to +5°C, particularly preferably 1 to 3°C and combined with aqueous ammonia solution. It is particularly preferable to use 20-30%, preferably 20-25% ammonia solution, while 25% aqueous ammonia solution is preferably used according to the invention. If 25% aqueous ammonia solution is used, preferably 0.5 - 1.5 kg, particularly preferably 0.6 - 1.0 kg, more preferably 0.7 - 0.8 kg of the above-mentioned 25% aqueous ammonia solution are used per mol of the compound of formula **4-Br** used.

The aqueous ammonia solution is preferably added such that the temperature is maintained in the range from about 0 - 15°C, preferably 0 - 10°C. Particularly preferably the addition

28

is controlled so that the temperature remains constant. The pH of the solution preferably rises to a range of 9 - 10.5, preferably to pH 9.3 - 10.

- 5 After the addition has ended the mixture is preferably heated with stirring to a temperature in the range from about 20 - 30°C, preferably 22 - 27°C, particularly preferably about 25°C and stirred for a further period of at least 2 - 8 h, preferably at least 2.4 - 6 h, particularly preferably at least 3 - 5 h at constant temperature.

- Then large amounts of the solvent are optionally distilled off under reduced pressure.
10 Particularly preferably, 0.2 - 0.8 l, particularly preferably 0.3 - 0.7 l, more preferably 0.4 - 0.5 l of the above-mentioned solvent is eliminated by distillation, per mol of compound 4-Br used.

- The distillation of the solvent is preferably carried out in a temperature range of about 40 - 65°C, particularly preferably at 50 - 60°C. If it is not possible to distil off the solvent at
15 normal pressure within this temperature range on account of the choice of solvent, the pressure is lowered until distillation takes place successfully within the temperature range specified.

- Then the mixture is mixed with water at constant temperature (about 50 - 60°C) for further
20 working up. Particularly preferably, 2 - 8 l, particularly preferably 4 - 7 l, more preferably 5 - 6 l water are added per mol of the compound 4-Br used. Besides the addition of water, aqueous NaOH solution, preferably 30-60%, particularly preferably 40-50% NaOH solution is also added. It is particularly preferable according to the invention to add 50% aqueous NaOH solution.

- 25 If 50% NaOH solution is added, preferably 50 - 200 ml, particularly preferably 70 - 150 ml, more preferably 90 - 110 ml of 50% NaOH solution are added per mol of the compound 4-Br used.

- After the addition has ended the mixture is preferably adjusted to a temperature in the
30 range from about 40 - 70°C, preferably 50 - 60°C, particularly preferably about 55°C with stirring and stirred for a further period of at least 0.5 - 1.5 h, preferably at least 0.6 - 1.25 h, particularly preferably at least 0.75 - 1 h at constant temperature.

The mixture is then optionally cooled to a temperature in the range from about 0 - 30°C, preferably 5 - 20°C, particularly preferably 10 - 15°C and stirred for a further period of at

27

least 0.5 - 2 h, preferably at least 0.75 - 1.5 h, particularly preferably at least 1 h at constant temperature.

5 The crystals obtained are separated off, washed with water and optionally an organic solvent and then dried in vacuo at a temperature of not more than 50 - 90°C, preferably not more than 60 - 70°C.

The following Examples serve to illustrate a synthesis process carried out by way of example. They are intended solely as examples of possible procedures without restricting
10 the invention to their contents.

Example 1 - Large-scale industrial synthesis of the compound of formula 4-Br

88 kg carbonyl-di-(1,2,4-triazole) are taken and combined with 920 l tetrahydrofuran. The contents of the apparatus are heated to 35°C with stirring. Then 90 kg of compound **3** are
15 added batchwise at 35°C within 1 to 2 hours.

160 kg of compound **2** are placed in a second reaction vessel, then 350 l tetrahydrofuran are added and the mixture is heated to 50°C with stirring.

The solution of **3** is metered into the solution of **2** within 2 to 3 hours at 47°C - 53°C and the solution obtained is diluted with 115 l tetrahydrofuran.

20 Then the mixture is stirred for another 4 hours at 47°C - 53°C (preferably 50°C). Then 670 l - 695 l tetrahydrofuran are distilled off in vacuo at 50°C-60°C. 235 l of n-butyl acetate are then allowed to flow into the residue. After this, 600 l - 630 l of a butyl acetate/THF mixture are distilled off in vacuo at 50°C-85°C. During the distillation 700 l butyl acetate are metered in.

25 65 kg acetic acid are allowed to flow into the residue, the contents are heated to 85°C-90°C and stirred for at least another 2.5 h at this temperature. Then the mixture is cooled to 65°C-75°C. A solution of 165 l water and 20 kg common salt is added to the contents and the mixture is rinsed with 300 l water. Then the temperature is adjusted to 60°C-70°C and the mixture is stirred for a minimum of 15 min. at this temperature. For phase separation
30 the stirrer is stopped and the mixture is left to settle for at least 15 min. The aqueous phase is drained off into another reaction vessel which contains 120 l of n-butyl acetate. The mixture is heated to 60°C-70°C with stirring and stirred for at least 10 min. After phase separation the aqueous phase is drained off into the chemical waste drain. The butyl acetate phases and 20 l of butyl acetate for rinsing are combined. 590 l - 620 l of n-butyl
35 acetate are distilled off from this content in vacuo at a max. internal temperature of 80°C.

880 l isopropanol are allowed to flow into the distillation residue and the content is adjusted to 32°C-38°C. Then approx. 90 kg of 48% hydrobromic acid are metered in at 32°C-38°C until the pH value is 0.6 to 1.3. The mixture is stirred for a minimum of 20 min. at 32°C-38°C and then cooled to 7°C-13°C and stirred at this temperature for at least one hour. The resulting suspension is centrifuged, washed with a total of 840 l isopropanol and dried in vacuo at max. 55°C.

Yield: 211 kg-250 kg. M.p.: 200-215°C (with decomposition).

The compound **4-HBr** may be isolated using any standard commercially available centrifuge.

Example 2 - Large-scale industrial synthesis of the compound of formula 1 (in the form of the para-toluenesulphonate acid addition salt)

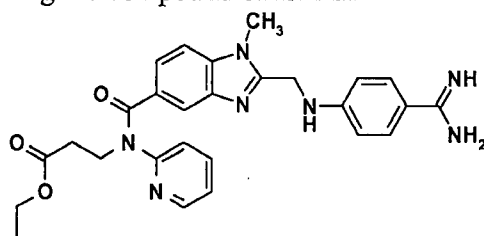
330 kg of compound **4-Br** and 147 kg p-toluenesulphonic acid (aqueous) are added with stirring to 470 kg of 10 molar ethanolic hydrochloric acid at 23°C. Then the mixture is heated to 28°C-29°C and stirred for 23 h at this temperature. The reaction mixture is diluted with 693 l ethanol and transferred into a second reaction vessel. The contents of this reaction vessel are diluted with another 536 l ethanol and cooled to 2°C. 440 kg of 25% ammonia solution are metered in, with the temperature maintained at around 10°C, until a pH of 9.3 to 10 is obtained, with further cooling and stirring. The contents of the apparatus are heated to 25°C and stirred for 4 hours at this temperature. Then the contents are heated to 50 to 60°C and 248 l - 261 l of ethanol are distilled off in vacuo. Then 1220 l of water are added at an internal temperature of 50°C - 60°C. The contents of the apparatus are divided between two reaction vessels of the same size in equal amounts (approx. 1450 l). Processing is continued in parallel (simultaneously) in both apparatus. In each case a solution of 950 l water and 31 l sodium hydroxide solution (50%) is added. The contents of the two apparatus are adjusted to a temperature of 50 to 60°C (preferably 55°C) and stirred for 45 min. Then within 3 h the mixture is cooled to 10°C - 15°C and stirred for a further 60 min. at this temperature.

The crystal suspensions are separated off through two centrifuges. The product is washed first of all with water, then with acetone and then dried in vacuo to a max. Temperature of 70°C.

Yield: 314 kg - 371 kg; melting point: 209-211°C.

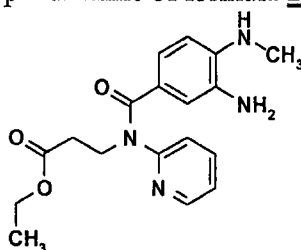
Patent Claims

- 1) Process for preparing the compound of formula 1



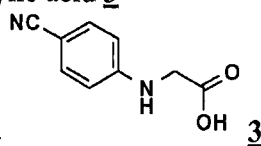
1,

- 5 optionally in the form of the acid addition salts thereof, characterised in that in a first step a diamine of formula 2



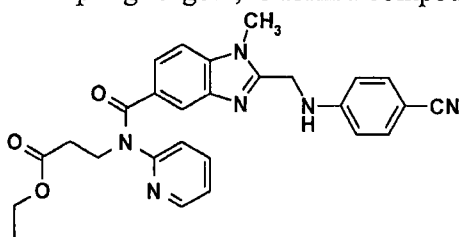
2

is reacted, by means of the carboxylic acid 3



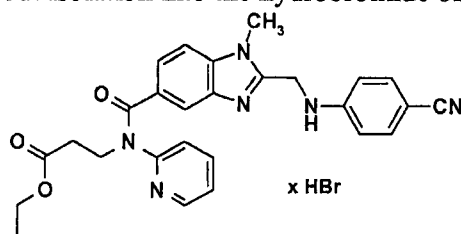
3

- 10 in the presence of a suitable coupling reagent, to form a compound of formula 4



4

which is converted without isolation into the hydrobromide of formula 4-Br,

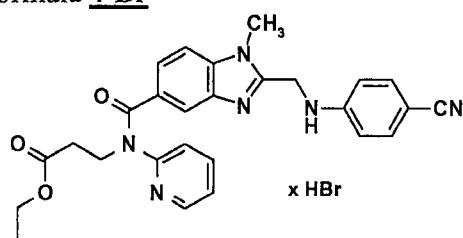


4-Br

which is finally converted into the amidine of formula 1.

- 2) Process according to claim 1, characterised in that the reaction of 2 with 3 is carried out in a solvent which is selected from among methylene chloride, dimethylformamide, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, dioxane and mixtures thereof.
- 5 3) Process according to claim 1 or 2, characterised in that the coupling reagent is selected from among N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-carbonyldiimidazole and carbonyl-di-(1,2,4-triazole).
- 10 4) Process according to one of claims 1 to 3, characterised in that for preparing the compound of formula 4 acetic acid is added.
- 5) Process according to one of claims 1 to 4, characterised in that the compound of formula 4-Br is obtained from the compound of formula 4 by the addition of aqueous hydrobromic acid.
- 15 6) Process according to one of claims 1 to 5 for preparing the compound of formula 1 in the form of the acid addition salt thereof with p-toluenesulphonic acid, characterised in that the conversion of the compound of formula 4-Br into the amidine of formula 1 in the form of the addition salt thereof with p-toluenesulphonic acid is carried out by adding the
20 compound of formula 4-Br to acid-containing alcohol with the addition of p-toluenesulphonic acid and subsequently adding ammonia solution.
- 25 7) Process according to claim 6, characterised in that the total amount of p-toluenesulphonic acid is added at the start of the reaction of the compound of formula 4-Br with the acid-containing alcohol.
- 8) Process according to one of claims 6 or 7, characterised in that the acid-containing alcohol is hydrochloric acid-containing ethanol.

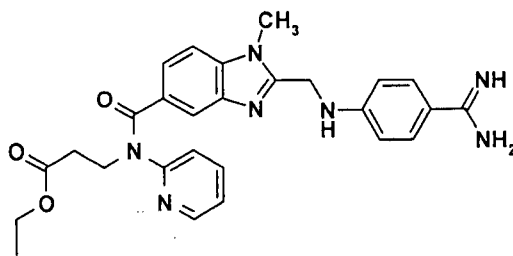
- 9) Compound of formula **4-Br**



4-Br.

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE UN DERIVADO DE BENCIMIDAZOL

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de la
5 fórmula 1



1,

un valioso producto intermedio en la síntesis del principio activo farmacéutico etexilato de dabigatran.

10

Estado de la técnica

El etexilato de dabigatran es conocido por el estado de la técnica y se dió a conocer por primera vez por la solicitud de patente internacional WO 98/37075. Procedimientos para la preparación del etoxilato de dabigatran se conocen, además, por el documento WO 2006/000353 o también de Huel et al. (J. Med. Chem. 2002, 45, 1757 y siguientes).

15

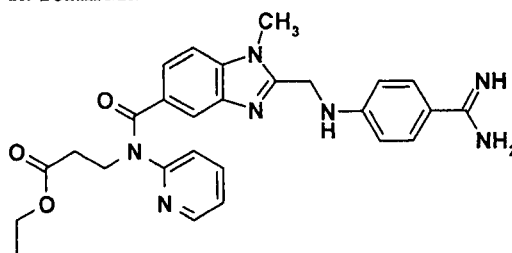
Tal como se puede reconocer del documento WO 2006/000353, se otorga al compuesto de la fórmula 1 en la síntesis del etexilato de dabigatran como producto intermedio una importancia central.

Es misión de la presente invención poner a disposición un procedimiento que permita la síntesis a gran escala del compuesto de la fórmula 1 de un modo mejorado.

20

Descripción detallada de la invención

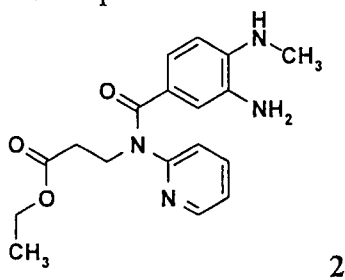
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación a gran escala del compuesto de la fórmula



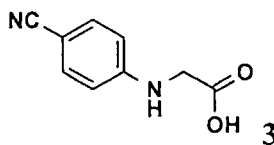
1,

25 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, preferiblemente en forma de su sal de ácido para-toluenosulfónico,

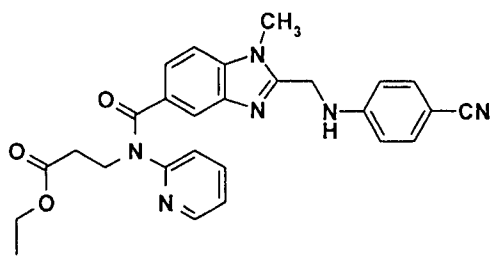
caracterizado porque en una primera etapa se hace reaccionar una diamina de la fórmula 2



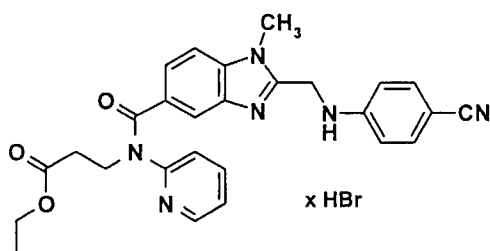
mediante el ácido carboxílico 3



- 5 en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, para dar un compuesto de la fórmula 4



el cual se transforma, sin aislamiento, en el hidrobromuro de la fórmula 4-Br



10

que, a continuación, se convierte en la amidina de la fórmula 1.

Para la reacción del compuesto de la fórmula 2 para dar el compuesto de la fórmula 4 se procede, conforme a la invención, como sigue.

- 15 El compuesto de la fórmula 2 se disuelve primeramente en un disolvente adecuado. Como disolventes entran en consideración, conforme a la invención, preferiblemente disolventes que se seleccionan del grupo consistente en cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, dioxano y mezclas de los mismos, prefiriéndose dimetilformamida y tetrahidrofurano. En este punto, el

tetrahidrofurano es, en calidad de disolvente, de particular importancia conforme a la invención.

Por cada mol de compuesto de la fórmula 2 empleado se utilizan preferiblemente 0,5 - 1 l (litros), de manera particularmente preferida 0,65 - 0,85 l, además preferiblemente 5 0,7 - 0,8 l del disolvente precedentemente mencionado.

Junto a la solución precedentemente mencionada se pone a disposición, además, otra solución que contiene el ácido carboxílico de la fórmula 3, así como el reactivo de acoplamiento precedentemente mencionado. Para ello, conforme a la invención, preferiblemente el reactivo de acoplamiento se disuelve primero en un disolvente, el cual 10 se selecciona preferiblemente del grupo de los disolventes precedentemente mencionados. De preferencia, se utiliza el mismo disolvente que pasa a emplearse para la disolución del compuesto de la fórmula 2. El reactivo de acoplamiento se selecciona preferiblemente del grupo consistente en N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol y carbonil-di-(1,2,4-triazol), 15 otorgándose particular importancia, conforme a la invención, a N,N'-carbonildiimidazol y carbonil-di-(1,2,4-triazol), preferiblemente carbonil-di-(1,2,4-triazol).

Por cada mol de compuesto de la fórmula 2 empleado se utilizan preferiblemente 1 - 2 moles, de manera particularmente preferida 1 - 1,5 moles, más preferiblemente 1,05 - 1,25 moles del reactivo de acoplamiento precedentemente mencionado. Por cada mol de 20 compuesto de la fórmula 2 empleado se utilizan, para la disolución del reactivo de acoplamiento en el disolvente precedentemente mencionado preferiblemente 1 - 3 l, de manera particularmente preferida 1,5 - 2,5 l, más preferiblemente 1,8 - 2,2 l del disolvente precedentemente mencionado.

La disolución del reactivo de acoplamiento, así puesta a disposición, se agita a la 25 temperatura ambiente o, con agitación, se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 25 - 50°C, de preferencia 30 - 40 °C, de manera particularmente preferida 32 - 38°C y acto seguido se mezcla con el compuesto de la fórmula 3. La adición del compuesto de la fórmula 3 se efectúa preferiblemente en porciones a lo largo de un espacio de tiempo de 0,25 a 4 h (horas), de preferencia a lo largo de un espacio de tiempo 30 de 0,5 a 3 h, de manera particularmente preferida a lo largo de un espacio de tiempo de 1 a 2 h. La adición del compuesto 3 se efectúa de preferencia a temperatura constante de la presente disolución.

Por cada mol de compuesto de la fórmula 2 empleado se utilizan preferiblemente 1 - 2 moles, de manera particularmente preferida 1 - 1,5 moles, más preferiblemente 1,05 - 35 1,15 moles, del compuesto de la fórmula 3 precedentemente mencionado.

Después de la adición del compuesto de la fórmula 3 la disolución a base de reactivo de acoplamiento y 3, así obtenida, se continúa agitando eventualmente todavía a lo largo de un espacio de tiempo de 0,25 a 4 h (horas), preferiblemente a lo largo de un espacio de tiempo de 0,5 a 3 h, de manera particularmente preferida a lo largo de un espacio de tiempo de 0,5 a 1 h. En este caso, la disolución se mantiene preferiblemente en uno de los intervalos de temperaturas precedentemente mencionados, manteniéndose la temperatura constante de manera particularmente preferida.

La disolución, así obtenida, se añade acto seguido a la disolución del compuesto de la fórmula 2, ya proporcionada. De preferencia, la disolución del compuesto 2 precedentemente descrita se calienta antes, con agitación, hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30 - 65°C, de preferencia 40 - 60 °C, de manera particularmente preferida 47 - 53°C.

La disolución, preparada a partir del reactivo de acoplamiento y compuesto 3, se aporta dosificadamente a la disolución del compuesto 2, de preferencia a lo largo de un espacio de tiempo de 0,5 - 5 h, de preferencia 1 - 4 h, de manera particularmente preferida 2 - 3 h. En este caso, la temperatura de la presente disolución del compuesto 2 se mantiene preferiblemente constante.

Después de finalizada la adición de la disolución preparada a partir de 3 y reactivo de acoplamiento puede ser eventualmente conveniente continuar diluyendo la disolución de reacción mediante la adición de disolvente. Si se añade disolvente adicional, entonces entra en consideración, preferiblemente, uno de los disolventes precedentemente mencionados, utilizándose de manera particularmente preferida el disolvente que ya ha pasado a emplearse para la puesta a disposición de la disolución del compuesto 2.

Si la disolución se diluye más ampliamente, entonces por cada mol de compuesto de la fórmula 2 empleado se utilizan preferiblemente 0,1 - 0,5 l, de manera particularmente preferida 0,2 - 0,3 l del disolvente precedentemente mencionado.

Después de finalizada la adición de la disolución preparada a partir de 3 y reactivo de acoplamiento, así como después de efectuada eventualmente la adición de más disolvente, la disolución obtenida se continúa agitando todavía a lo largo de un espacio de tiempo de al menos 1 a 8 h (horas), de preferencia a lo largo de un espacio de tiempo de al menos 2 a 7 h, de manera particularmente preferida a lo largo de un espacio de tiempo de al menos 3 a 6 h. En este caso, la disolución se mantiene preferiblemente en uno de los intervalos de temperatura precedentemente mencionados, manteniéndose la temperatura constante de manera particularmente preferida.

Acto seguido, grandes partes del disolvente se separan por destilación, eventualmente a presión reducida. De manera particularmente preferida, por cada mol de compuesto 2 empleado se separan por destilación preferiblemente 1 - 1,8 l, de manera particularmente preferida 1,2 - 1,7 l, además preferiblemente 1,4 - 1,5 l del disolvente precedentemente mencionado.

La destilación del disolvente se efectúa en esta caso preferiblemente en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 40 - 65°C, de manera particularmente preferida a 50 - 60 °C. Si a este intervalo de temperaturas, en virtud de la elección del disolvente, no fuese posible una separación por destilación, a la presión normal, del disolvente, la presión se reduce hasta el punto en el que se consiga la destilación en el intervalo de temperaturas indicado.

Eventualmente, puede ser ventajoso, mediante la adición de otro disolvente, eliminar por arrastre cantidades del disolvente originalmente empleado, que quedan en el residuo de destilación. Por ejemplo, si se emplea tetrahidrofurano como disolvente para la reacción precedentemente descrita, se ha manifestado ventajoso en este caso el uso de acetato de n-butilo. Si en este punto pasa a emplearse acetato de n-butilo, éste se separa por destilación, junto con el tetrahidrofurano, a presión reducida a una temperatura de aproximadamente 50-85°C. La destilación se realiza de manera que el tetrahidrofurano previamente empleado se separa casi por completo y únicamente queda acetato de n-butilo como disolvente. Después de finalizada la destilación, la disolución remanente se mezcla con ácido acético. Preferiblemente, en este punto pasa a emplearse ácido acético concentrado, en particular ácido acético glacial (ácido acético al aprox. 99%).

Por cada mol de compuesto de la fórmula 2 empleado se emplean 100 - 200 g (gramos), de manera particularmente preferida 120 - 170 g, más preferiblemente 130 - 145 g del ácido acético concentrado precedentemente mencionado.

Acto seguido se calienta, con agitación hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 65 - 100°C, de preferencia 75 - 95 °C, de manera particularmente preferida 85 - 90°C y se continúa agitando a temperatura constante al menos a lo largo de un espacio de tiempo de 0,5 - 5 h, de preferencia 1 - 4 h, de manera particularmente preferida 2 - 3 h.

A continuación, la tanda se lleva a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 45 - 85°C, de preferencia 55 - 80 °C, de manera particularmente preferida 65 - 75°C y se mezcla con agua para el tratamiento ulterior. De manera particularmente preferida, por cada mol de compuesto 2 empleado se añaden 0,5 - 2 l, de manera particularmente preferida 0,75 - 1,5 l, además preferiblemente 0,9 - 1,1 l de agua.

Eventualmente, junto al agua se realiza la adición de disolución acuosa de NaCl. En la medida en que se añada también NaCl, por cada mol de compuesto de la fórmula 2 empleado se utilizan 20 - 80 g (gramos), de manera particularmente preferida 30 - 60 g, más preferiblemente 40 - 50 g de NaCl.

5 La mezcla de fases, así obtenida, se combina a fondo y la fase acuosa se separa según métodos habituales. Eventualmente, la fase separada se extrae otra vez con el disolvente orgánico que ha pasado precedentemente a emplearse. De las fases orgánicas se separa por destilación, a presión reducida, el disolvente.

10 La destilación del disolvente se efectúa en esta caso preferiblemente en un intervalo de temperaturas por debajo de 80°C, de preferencia a aproximadamente 60 - 80°C, de manera particularmente preferida a 70 - 80°C. Si a este intervalo de temperaturas, en virtud de la elección del disolvente, no fuese posible una separación por destilación, a la presión normal, del disolvente, la presión se reduce hasta el punto en el que se consiga la destilación en el intervalo de temperaturas indicado.

15 El residuo de la destilación remanente contiene el compuesto de la fórmula 4, el cual, conforme a la invención, se hace reaccionar directamente, sin aislamiento, de manera correspondiente al modo de proceder descrito en lo que sigue para dar el compuesto de la fórmula 4-Br.

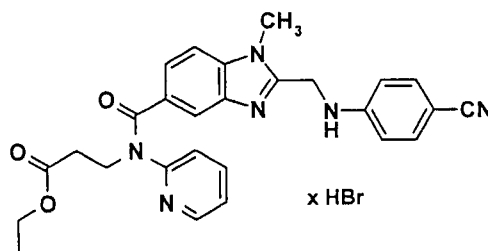
20 El residuo de la destilación se mezcla con un alcohol, preferiblemente con etanol o isopropanol, de manera particularmente preferida isopropanol, se agita y eventualmente se calienta ligeramente. De manera particularmente preferida, por cada mol de compuesto 2 empleado se añaden 0,5 - 3 l, de manera particularmente preferida 1 - 2,5 l, más preferiblemente 1,5 - 2 l del alcohol precedentemente mencionado. Si la mezcla obtenida se calienta, entonces se elige una temperatura de aproximadamente 25 - 50°C, de
25 preferencia 30 - 40 °C, de manera particularmente preferida 32 - 38°C.

A continuación, se mezcla con ácido bromhídrico acuoso. De manera particularmente preferida, se realiza el empleo de ácido bromhídrico acuoso concentrado. Por ejemplo, puede pasar a emplearse ácido bromhídrico acuoso al 48%. Con agitación se añade ácido bromhídrico a temperatura constante hasta que el pH de la mezcla obtenida se
30 encuentre en menos de 3, preferiblemente menos de 2, de manera particularmente preferida en un intervalo entre pH 0,6 - 1,3. Con el uso del ácido bromhídrico al 48%, precedentemente mencionado a título de ejemplo, se pueden añadir, por cada mol de compuesto de fórmula 2 empleado, 0,1 - 0,3 kg, preferiblemente 0,15 - 0,25 kg, de manera particularmente preferida 0,17-0,21 kg de ácido bromhídrico (al 48%).

Después de finalizada la adición del ácido bromhídrico, la mezcla obtenida se continúa agitando todavía a lo largo de un espacio de tiempo de al menos 5 a 60 min (minutos), de preferencia a lo largo de un espacio de tiempo de al menos 10 a 45 min, de manera particularmente preferida a lo largo de un espacio de tiempo de al menos 20 a 30 min. En este caso, la disolución se mantiene preferiblemente en uno de los intervalos de temperaturas precedentemente mencionados, manteniéndose la temperatura constante de manera particularmente preferida. A continuación, la mezcla obtenida se enfría preferiblemente hasta una temperatura en el intervalo de 0 a 20°C, preferiblemente 5 a 15 °C, de manera particularmente preferida 7-13 °C y se continúa agitando a esta temperatura a lo largo de un espacio de tiempo de al menos 0,5 a 2 h (horas), de preferencia a lo largo de un espacio de tiempo de al menos 0,75 a 1,5 h, de manera particularmente preferida a lo largo de un espacio de tiempo de al menos 1 h.

La suspensión de **4-Br** en alcohol, resultante, se libera a continuación, mediante centrifugación, del disolvente y el residuo remanente se continúa lavando con uno de los alcoholes precedentemente mencionados. El **4-Br** obtenido se seca a continuación en vacío a una temperatura de como máximo 30 - 65°C, de preferencia como máximo a 50 - 60°C.

La presente invención se refiere, además, al hidrobromuro de la fórmula **4-Br**, así obtenido.



como tal. Sorprendentemente, se ha encontrado que esta sal del compuesto de la fórmula **4** se puede centrifugar particularmente bien, lo cual simplifica claramente el aislamiento de este producto intermedio en el caso de reacciones a gran escala técnica. Por capacidad de centrifugación se entiende en este caso, en el marco de la invención, la capacidad del producto cristalino de liberarlo de disolvente mediante filtración, filtración con succión, centrifugación o procedimientos de aislamiento equiparables. Una mejora de la capacidad de centrifugación tiene una influencia directa sobre el rendimiento del procedimiento y, por lo tanto, es de extraordinaria importancia en realizaciones a gran escala técnica. Con una mejor capacidad de centrifugación, el producto se puede aislar más rápidamente, lavar más rápidamente y mejor y, con ello, también secar más rápidamente.

A partir del compuesto **4-Br** se puede obtener el compuesto de la fórmula **1** conforme al modo de proceder siguiente.

4-Br se incorpora, para ello, primeramente, de preferencia en un disolvente orgánico mezclado mediante un ácido adecuado. Como ácido entra en consideración, conforme a la invención, de preferencia ácido clorhídrico, y como disolvente de preferencia un alcohol.

5 De manera particularmente preferida se utiliza isopropanol o etanol, de manera particularmente preferida etanol. Como particularmente preferido conforme a la invención se ha manifestado el uso de ácido clorhídrico etanólico 5-12 molar, de manera particularmente preferido 9 - 11 molar. Si, conforme a la invención, de manera particularmente preferida se utiliza ácido clorhídrico etanólico 10 molar, entonces pasan a

10 emplearse, por cada mol de compuesto 4-Br empleado, de preferencia 0,4 - 1,5 kg, preferiblemente 0,6 - 1,0 kg, de manera particularmente preferida 0,75 - 0,85 kg del ácido clorhídrico etanólico 10 molar.

4-Br se incorpora con agitación en el alcohol con contenido en ácido, conforme a la invención, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 - 25°C, de preferencia

15 a la temperatura ambiente (23°C). De manera preferida conforme a la invención, el compuesto de la fórmula 1 se pone a disposición en forma de una sal por adición de ácidos. De manera particularmente preferida, el compuesto de la fórmula 1 se prepara en forma de su sal del ácido para-toluenosulfónico. Si el compuesto de la fórmula 1 se debe obtener en forma de sal por adición del ácido para-toluenosulfónico, se ha manifestado ventajoso

20 añadir en este punto ya el ácido para-toluenosulfónico. De manera correspondiente, tras la puesta a disposición de la disolución de 4-Br en el alcohol disuelto en ácido clorhídrico, de preferencia alcohol disuelto en ácido clorhídrico, además ácido p-toluenosulfónico. La adición del ácido para-toluenosulfónico se efectúa, de preferencia, en forma de su hidrato. Alternativamente al modo de proceder precedentemente descrito, antes de la incorporación

25 del compuesto 4-Br en el alcohol con contenido en ácido, se puede efectuar también primero la adición completa del ácido para-toluenosulfónico.

Por cada mol de compuesto de la fórmula 4-Br empleado se emplean preferiblemente 180 - 300 g (gramos), de manera particularmente preferida 200 - 300 g, más preferiblemente 245 - 255 g del ácido p-toluenosulfónico con contenido en agua

30 precedentemente mencionado.

Después de finalizada la adición, se ajusta con agitación, preferiblemente hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 23 - 40 °C, de preferencia 25 - 35 °C, de manera particularmente preferida 28 - 29 °C y se continúa agitando a temperatura constante a lo largo de un espacio de tiempo de como máximo 12 - 36 h, de preferencia

35 como máximo 20 - 28 h, de manera particularmente preferida como máximo 23 - 25 h.

A continuación, puede ser eventualmente conveniente seguir diluyendo la disolución de reacción mediante la adición de disolventes. Si se añade disolvente adicional, entonces entra en consideración, preferiblemente, uno de los alcoholes precedentemente mencionados, utilizándose de manera particularmente preferida el alcohol que ya ha pasado a emplearse para la puesta a disposición de la disolución del compuesto **4-Br**. De manera correspondiente, encuentra aplicación también aquí de preferencia etanol.

Si la disolución se diluye más ampliamente, entonces por cada mol de compuesto de la fórmula **4-Br** empleado se utilizan preferiblemente 0,5 - 1,5 l, de manera particularmente preferida 0,8 - 1,0 l del disolvente precedentemente mencionado, de preferencia alcohol, de manera particularmente preferida etanol.

Acto seguido, con agitación, se enfría hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10 a 15°C, de preferencia -5 a +5 °C, de manera particularmente preferida 1 a 3°C, y se mezcla con disolución amoniacal acuosa. De manera particularmente preferida, pasa a emplearse solución amoniacal al 20-30%, de preferencia al 20-25%, siendo preferida, conforme a la invención, solución amoniacal acuosa al 25%. Si se utiliza solución amoniacal acuosa al 25%, pasan a utilizarse, por cada mol de compuesto de la fórmula **4-Br** empleado, de preferencia 0,5 - 1,5 kg, de manera particularmente preferida 0,6 - 1,0 kg, más preferentemente 0,7 - 0,8 kg de la solución amoniacal acuosa al 25% precedentemente mencionada.

La adición de la solución amoniacal acuosa se efectúa de manera que la temperatura se mantiene en el intervalo de aproximadamente 0 - 15°C, de preferencia 0 - 10 °C. De manera particularmente preferida, la adición se controla de manera que la temperatura se mantenga constante. El valor del pH de la disolución asciende en este caso hasta un intervalo de 9 - 10,5, de preferencia hasta pH 9,3 - 10.

Después de finalizada la adición, se calienta con agitación, preferiblemente hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 - 30 °C, de preferencia 22 - 27 °C, de manera particularmente preferida a aproximadamente 25 °C y se continúa agitando a lo largo de un espacio de tiempo de como mínimo 2 - 8 h, de preferencia como mínimo 2,4 - 6 h, de manera particularmente preferida como máximo 3 - 5 h.

Acto seguido, grandes partes del disolvente se separan por destilación, eventualmente a presión reducida. De manera particularmente preferida, por cada mol de compuesto **4-Br** empleado se separan por destilación preferiblemente 0,2 - 0,8 l, de manera particularmente preferida 0,3 - 0,7 l, además preferiblemente 0,4 - 0,5 l del disolvente precedentemente mencionado.

La destilación del disolvente se efectúa en esta caso preferiblemente en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 40 - 65°C, de manera particularmente preferida a 50 - 60 °C. Si a este intervalo de temperaturas, en virtud de la elección del disolvente, no fuese posible una separación por destilación, a la presión normal, del disolvente, la presión se reduce hasta el punto en el que se consiga la destilación en el intervalo de temperaturas indicado.

A continuación, la tanda se mezcla con agua, a temperatura constante (aproximadamente 50 - 60°C) para el tratamiento ulterior. De manera particularmente preferida, por cada mol de compuesto 4-Br empleado se añaden 2 - 8 l, de manera particularmente preferida 4 - 7 l, además preferiblemente 5 - 6 l de agua. Junto a la adición de agua se efectúa, además de ello, la adición de disolución acuosa de NaOH, preferiblemente de disolución de NaOH al 30-60%, de manera particularmente preferida al 40-50%. Conforme a la invención, se añade de manera particularmente preferida solución acuosa de NaOH al 50%.

Si se añade solución de NaOH al 50%, por cada mol de compuesto de la fórmula 4-Br empleado se utilizan preferiblemente 50 - 200 ml, de manera particularmente preferida 70 - 150 ml, más preferiblemente 90 - 110 ml de disolución de NaOH al 50%.

Después de finalizada la adición, se atempera con agitación, preferiblemente hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 - 70 °C, de preferencia 50 - 60 °C, de manera particularmente preferida a aproximadamente 55 °C y se continúa agitando a lo largo de un espacio de tiempo de como mínimo 0,5 - 1,5 h, de preferencia como mínimo 0,6 - 1,25 h, de manera particularmente preferida como mínimo 0,75 - 1 h.

Eventualmente, luego se enfría hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 - 30°C, de preferencia 5 - 20 °C, de manera particularmente preferida 10 - 15°C y se continúa agitando a temperatura constante a lo largo de un espacio de tiempo de al menos 0,5 - 2 h, de preferencia de al menos 0,75 - 1,5 h, de manera particularmente preferida 1 h.

Los cristales obtenidos se separan, se lavan con agua y, eventualmente un disolvente orgánico y, a continuación, se secan en vacío a una temperatura de como máximo 50 - 90°C, de manera preferida de como máximo 60 - 70°C.

Los siguientes Ejemplos sirven para la ilustración de un procedimiento de síntesis llevado a cabo de forma ejemplar. Se han de entender exclusivamente como posibles modos de proceder, presentados con fines ilustrativos, sin que la invención quede limitada a su contenido.

Ejemplo 1 - Síntesis a gran escala técnica del compuesto de la fórmula 4-Br

Se disponen 88 kg de carbonil-di-(1,2,4-triazol) y se mezclan con 920 l de tetrahidrofurano. El contenido del aparato se calienta con agitación hasta 35°C. Luego se incorporan 90 kg del compuesto 3 en porciones a 35°C en el espacio de 1 a 2 horas. En un
5 segundo recipiente de reacción se disponen 160 kg del compuesto 2 y, a continuación, se añaden 350 l de tetrahidrofurano y, con agitación, se calientan hasta 50°C.

La disolución de 3 se aporta dosificadamente a la disolución de 2 en el espacio de 2 a 3 horas a 47°C - 53°C, y la disolución obtenida se diluye con 115 l de tetrahidrofurano.

A continuación, se continúa agitando durante 4 horas a 47°C - 53°C (de preferencia 50°C).

10 A continuación, se separan por destilación 670 l - 695 l de tetrahidrofurano en vacío a 50°C-60°C. Después se agregan al residuo 235 l de acetato de n-butilo. A continuación de ello, se separan por destilación 600 l -630 l de una mezcla de acetato de butilo/THF en vacío a 50°C-85°C. Durante la destilación se aportan dosificadamente 700 l de acetato de butilo.

15 Al residuo se aportan 65 kg de ácido acético, el contenido se calienta hasta 85°C-90°C y se continúa agitando durante al menos 2,5 h a esta temperatura. Luego se enfría hasta 65°C-75°C. Al contenido se añade una disolución a base de 165 l de agua y 20 kg de sal común y se continúa aclarando con 300 l de agua. A continuación, se atempera hasta 60°C-70°C y se continúa agitando durante al menos 15 min a esta temperatura. Para la
20 separación de fases se desconecta el agitador y se deja reposar durante al menos 15 min. La fase acuosa se deja reposar en otro recipiente de reacción, en el que se han dispuesto 120 l de acetato de n-butilo. La mezcla se calienta, con agitación, hasta 60°C-70°C y se continúa agitando durante al menos 10 min. Después de la separación de fases, la fase acuosa se deja reposar en el canal de aguas residuales químicas. Las fases en acetato de butilo y 20 l
25 de acetato de butilo se reúnen para el aclarado posterior. De este contenido se separan por destilación, en vacío y a una temperatura interna máxima de 80°C, 590 l -620 l de acetato de n-butilo.

Al residuo de destilación se aportan 880 l de isopropanol y el contenido se atempera hasta 32°C-38°C. A continuación, se introducen dosificadamente, a 32°C-38°C,
30 aprox. 90 kg de ácido bromhídrico al 48% hasta que el valor del pH ascienda a 0,6 hasta 1,3. Se continúa agitando durante al menos 20 min a 32°C-38°C y luego se enfría hasta 7°C-13°C y se continúa agitando a esta temperatura durante al menos una hora. La suspensión resultante se separa por centrifugación, se continúa lavando con un total de 840 l de isopropanol y se seca en vacío a máx. 55°C. Rendimiento: 211 kg - 250 kg. P.f.: 200 -
35 215 °C (con descomposición).

En calidad de centrífuga en el aislamiento precedente del compuesto 4-HBr se pueden utilizar centrífugas habituales, adquiribles en el mercado.

Ejemplo 2 - Síntesis a gran escala técnica del compuesto de la fórmula 1 (en forma de la sal por adición de ácidos de para-toluenosulfonato)

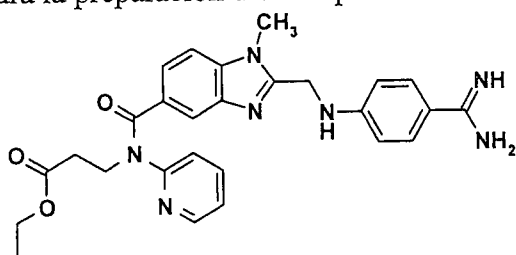
5 En 470 kg de ácido clorhídrico etanólico 10 molar se incorporan con agitación, a 23°C, 330 kg del compuesto 4-Br y 147 kg de ácido p-toluenosulfónico (con contenido en agua). A continuación, se calienta hasta 28°C-29°C y se continúa agitando durante 23 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se diluye con 693 l de etanol y se transfiere a un
10 segundo recipiente de reacción. El contenido de este recipiente de reacción se diluye con otros 536 l de etanol y se enfría hasta 2°C. Bajo enfriamiento y agitación ulteriores se aportan dosificadamente 440 kg de disolución amoniacal al 25%, orientados en temperatura a 10°C hasta un pH de 9,3 a 10. El contenido del aparato se calienta a 25°C y a esta temperatura se continúa agitando durante 4 horas. Luego se calienta el contenido hasta
15 50 a 60°C y se separan por destilación, en vacío, 248 l - 261 l de etanol. A continuación, se agregan 1220 l de agua a una temperatura interna de 50°C - 60°C. El contenido del aparato se reparte en partes iguales (aprox. 1450 l) en dos recipientes de reacción de igual tamaño. En los dos aparatos se continúa trabajando paralelamente (al mismo tiempo). En cada caso se deja aportar una disolución a base de 950 l de agua y 31 l de lejía de sosa (al 50%). Los
20 dos contenidos de los aparatos se atemperan hasta 50 a 60°C (de preferencia 55°C) y se continúa agitando durante 45 min. A continuación, se enfría en el espacio de 3 h hasta 10°C-15°C y se continúa agitando durante 60 min a esta temperatura.

Las suspensiones de cristales se separan a través de dos centrífugas. El producto se lava primeramente con agua, luego con acetona y, a continuación, se seca en vacío a máx.
25 70°C. Rendimiento: 314 kg - 371 kg. Punto de fusión: 209-211°C;



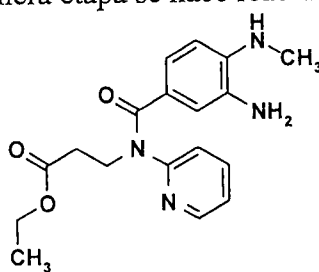
REIVINDICACIONES

- 1) Procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula



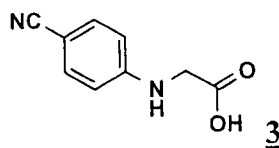
1,

- 5 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, caracterizado porque en una primera etapa se hace reaccionar una diamina de la fórmula 2



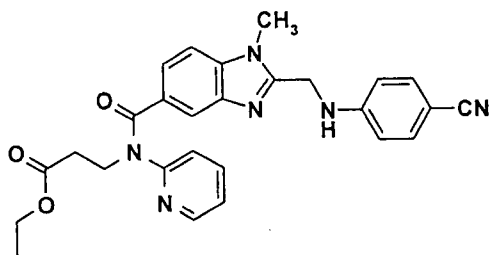
2

mediante el ácido carboxílico 3



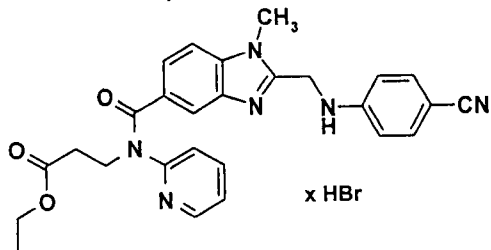
3

- 10 en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, para dar un compuesto de la fórmula 4



4

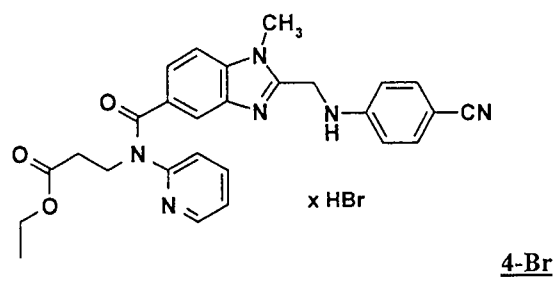
el cual se transforma, sin aislamiento, en el hidrobromuro de la fórmula 4-Br



4-Br

- 15 que, a continuación, se convierte en la amidina de la fórmula 1.

- 2) Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de 2 con 3 se efectúa en un disolvente, el cual se selecciona del grupo consistente en cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, dioxano y mezclas de ellos.
- 5 3) Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el reactivo de acoplamiento se selecciona del grupo consistente en N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol y carbonil-di-(1,2,4-triazol).
- 10 4) Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque para la preparación del compuesto de la fórmula 4 se añade ácido acético.
- 15 5) Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto de la fórmula 4-Br se obtiene a partir del compuesto de la fórmula 4 mediante adición de ácido bromhídrico acuoso.
- 20 6) Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación del compuesto de la fórmula 1 en forma de su sal por adición de ácidos con ácido p-toluenosulfónico, caracterizado porque la transformación del compuesto de la fórmula 4-Br en la amidina de la fórmula 1 en forma de su sal por adición de ácidos con ácido p-toluenosulfónico se efectúa mediante incorporación del compuesto de la fórmula 4-Br en alcohol con contenido en ácidos bajo adición de ácido p-toluenosulfónico y subsiguiente adición de solución amoniacal.
- 25 7) Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque al comienzo de la reacción del compuesto de la fórmula 4-Br con el alcohol con contenido en ácido se añade la cantidad total de ácido p-toluenosulfónico.
- 30 8) Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 ó 7, caracterizado porque el alcohol con contenido en ácido es etanol disuelto en ácido clorhídrico.
- 9) Compuesto de la fórmula 4-Br



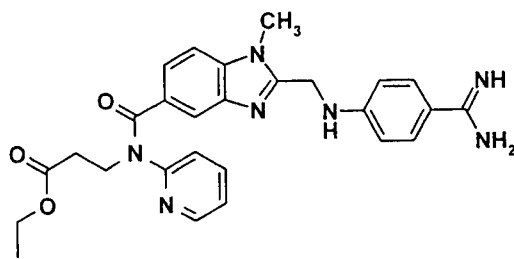
47

Resumen

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE UN DERIVADO DE BENCIMIDAZOL

5

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula 1

1,

un valioso producto intermedio en la síntesis del principio activo farmacéutico etexilato de
10 dabigatran.

98

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/051397

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/37075 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 27 August 1998 (1998-08-27) cited in the application example 58	1,9

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

*T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

*X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

*Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

*& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 May 2008

Date of mailing of the international search report

21/05/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Diederien, Jeroen

49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

International application No
 PCT/EP2008/051397

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9837075 A	27-08-1998	AT 239712 T	15-05-2003
		AU 742593 B2	10-01-2002
		AU 6399198 A	09-09-1998
		BG 64558 B1	29-07-2005
		BG 103655 A	29-02-2000
		BR 9807843 A	19-06-2001
		CA 2277949 A1	27-08-1998
		CN 1248251 A	22-03-2000
		CZ 9902915 A3	14-06-2000
		DE 59808281 D1	12-06-2003
		DK 966454 T3	01-09-2003
		EA 3697 B1	28-08-2003
		EE 9900359 A	15-02-2000
		EP 0966454 A1	29-12-1999
		ES 2199426 T3	16-02-2004
		HK 1025096 A1	01-11-2002
		HR 980082 A2	31-10-1998
		HU 0001116 A2	28-05-2001
		IL 130812 A	18-12-2005
		JP 3343359 B2	11-11-2002
		JP 2001509815 T	24-07-2001
		NO 993945 A	15-10-1999
		NZ 337323 A	24-11-2000
		PL 335154 A1	10-04-2000
		PT 966454 T	30-09-2003
		SK 112199 A3	16-05-2000
		TR 9902017 T2	21-10-1999
		TW 588047 B	21-05-2004

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2008/051397

International filing date (day/month/year)
05.02.2008

Priority date (day/month/year)
06.02.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/12

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1 (a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

See form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Diederer, Jeroen

Telephone No. +31 70 340-1097



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2008/051397

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

52

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/051397

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-9</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-9</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-9</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2008/051397

Re Item V.

Reference is made to the following document:

D1 : WO 98/37075 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 27 August
1998 (1998-08-27) cited in the application

Novelty and Inventive Step (Article 33(2) and 33(3) PCT)

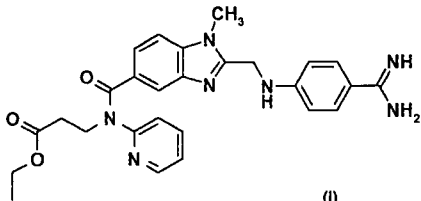
The present application fulfills the requirements of Article 33(2) and 33(3) PCT with respect to novelty and inventive step.

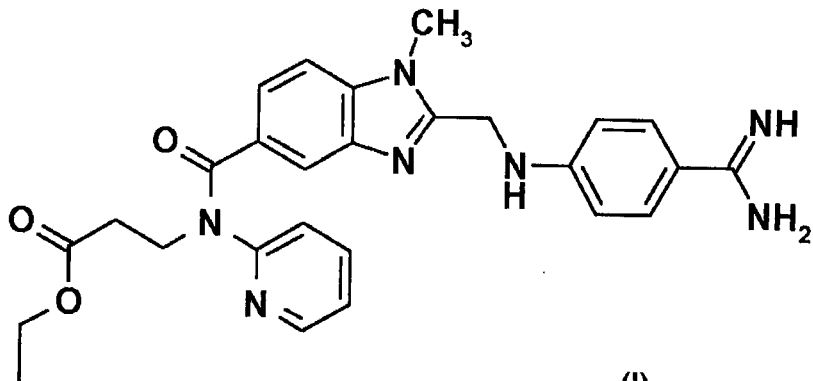
The present application deals with a process for the preparation of compound 1. Compound 1 is formed by reaction of 2 with 3 to form a compound of formula 4, which is then converted to its HBr salt in situ. This compound is then converted into the amidine compound 1.

The closest prior art is document D1 which discloses a similar process to prepare compound 1. The difference is that compound 4 is worked up by chromatography and then converted to compound 1, whereas in the present application compound 4 is isolated as its HBr salt and then converted to 1.

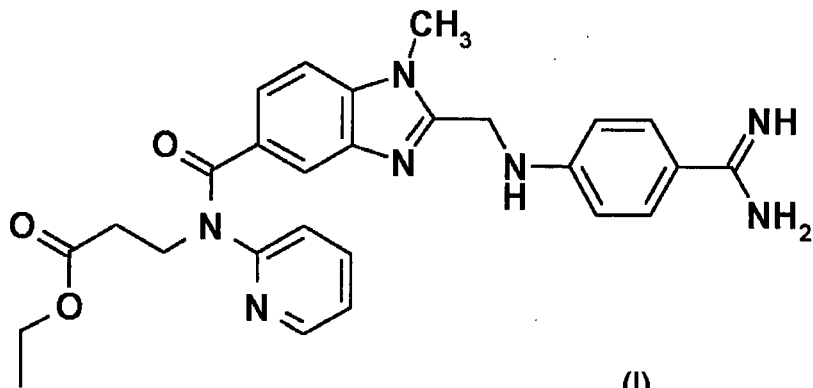
The problem to be solved by the applicant was to provide an alternative process for the preparation of compound 1. Starting from D1, a skilled person would not have an incentive in D1 or elsewhere in the prior art to isolate the HBr salt and to then convert it into amidine 1. It is therefore considered that the process according to claims 1-8 is novel and inventive.

Compound 4.HBr, used in the inventive process according to claims 1-8, is also found novel and inventive as it is the key intermediate of the present process.





(I)



56

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NI: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 49,154
FECHA : JULIO 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081873-00000-0000

Fecha: 2009-08-05 17:10:43 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 56

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			49105	07/07/2009	76,380,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Cdo 09255-841-132-5



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

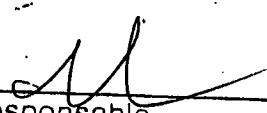
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

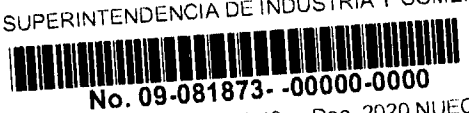
COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha:



No. 09-081873- 00000-0000

Fecha: 2009-08-05 17:10:43 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 56

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 58

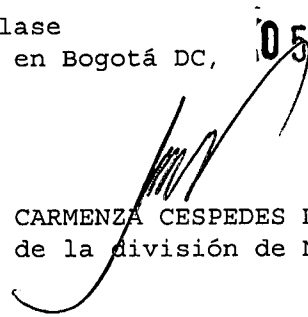
2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	9 81873
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/051397
	Fecha inicio fase nacional	06/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	8941
	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, 05 OCT. 2009


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

adpall