

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-196751- -00000-0000

Fecha: 2014-09-05 16:52:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** Un metodo para preparar el ester
de escopina de O1-(2-fenil) acido glicolico

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** Zentiva, K.S.

DOMICILIO Republica Checa

74. **APODERADO** Juan Carlos Uribe

22. **BOGOTÁ, D.C.,** Septiembre 5/2014



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

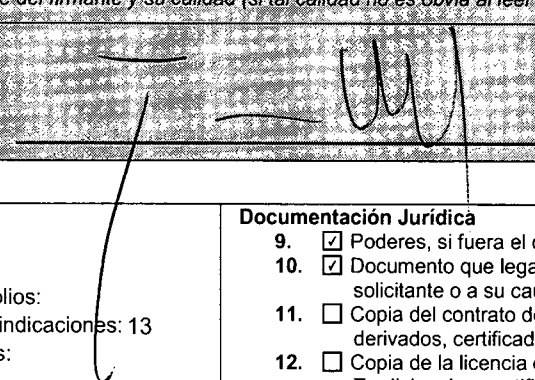

No. 14-196751- -00000-0000

Fecha: 2014-09-05 16:52:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

ión

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/ CZ2013/000041	Fecha 14/03/2013
Publicación Internacional No.		WO 2013/135219 A1	Fecha 19/09/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
UN MÉTODO PARA PREPARAR EL ESTER DE ESCOPINA DE DI-(2-TIENIL) ÁCIDO GLICÓLICO, UN INTERMEDIO EN LA SÍNTESIS DE BROMURO DE TIOTROPIO, Y SU NUEVA FORMA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
C07D 451/10 (2006.01)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
ZENTIVA, K.S.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN U KABELOVNY 130,102 37 PRAGA 10		No. TELÉFONO	
CIUDAD PRAGA		CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O	
PAIS DE RESIDENCIA REPÚBLICA CHECA		LUGAR DE CONSTITUCIÓN REPÚBLICA CHECA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ČERNÁ		IGOR	ESLOVAQUIA
2. HÁJIČEK		JOSEF	REPÚBLICA CHECA
3.			
4.			
5.			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. ESLOVAQUIA		VÝRAVA	VÝRAVA 109, 067 16 VÝRAVA
2. REPÚBLICA CHECA		NEHVIZDY	DO NEHVIZDEK 588, 250 81 NEHVIZDY
3.			
4.			
5.			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
URIBE RESTREPO		JUAN CARLOS	C.C. 79.159.313 T.P. 54.493
DIRECCIÓN CALLE 93B No. 12-48, Piso 4o. BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA		No. TELÉFONO 6019660	
CIUDAD BOGOTÁ. D.C., COLOMBIA		CORREO ELECTRÓNICO tum@tumnet.com	
PAÍS COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. REPÚBLICA CHECA		CZ	PV 2012-190	16/03/2012
2.				
3.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 13		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del invento al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		

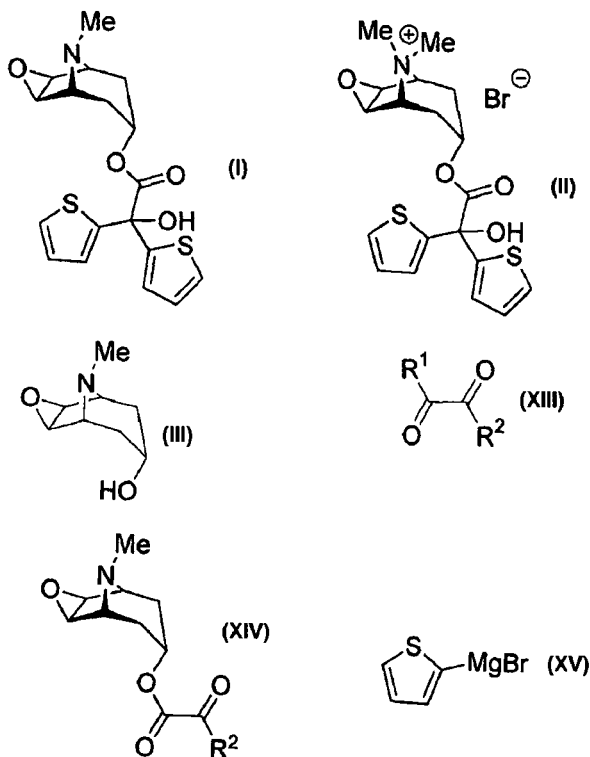
- | | |
|--|---|
| | <p>16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.</p> <p>17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.</p> |
|--|---|



- (51) International Patent Classification:
C07D 451/10 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/CZ2013/000041
- (22) International Filing Date:
14 March 2013 (14.03.2013)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
PV 2012-190 16 March 2012 (16.03.2012) CZ
- (71) Applicant: ZENTIVA, K.S. [CZ/CZ]; U Kabelovny 130,
102 37 Praha 10 (CZ).
- (72) Inventors: CERNA, Igor; Vyrava 109, 067 16 Vyrava
(SK). HAJICEK Josef; Do Nehvizdek 588, 250 81 Nehvizdy (CZ).
- (74) Agents: JIROTKOVA, Ivana et al.; ROTT, RUZICKA &
GUTTMANN, P.O. Box 44, 120 00 Praha 2 (CZ).
- (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, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: A METHOD OF PREPARING THE SCOPINE ESTER OF DI-(2-THIENYL)GLYCOLIC ACID, AN INTERMEDIATE IN THE SYNTHESIS OF TIOTROPIUM BROMIDE, AND ITS NEW FORM



(57) Abstract: The invention relates to a preparation method of the scopine ester of di-(2-thienyl)glycolic acid of formula I. The scopine ester of formula I is an important intermediate in the synthesis of tiotropium bromide, the substance with the chemical name (1R,2R,4S,5S,7S)-7-(2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)acetoxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-9-ium bromide of formula II. The method consists of the following steps, reaction of scopine of formula III with derivatives of oxalic acid of formula XIII, wherein X means F, Cl, Br, I, and R is X or O-terf-butyl, O-methyl, A/-pyrrolidinyl, N-morpholinyl and /V-imidazolyl, in the presence of a weak base and a catalyst in an inert organic solvent, producing the derivative of formula XIV; reaction of the derivative of formula XIV with at least 2 equivalents of 2-thienylmagnesium bromide of formula XV; and isolating the resulting scopine ester of formula I is then and crystallization from a crystallization solvent.

5

WO 2013/135219 A1



Declarations under Rule 4.17:

Published:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))* — *with international search report (Art. 21(3))*

2282
6993
6

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Anita ŠEVČENKOVÁ

Patent Manager

in representation of ZENTIVA KS.

domiciled in U Kabelovny 130
10237 PRAHA 10, C2

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint **FERNANDO TRIANA**, tpa. No. 45.265 c.c. No. 79.154.036; **LAURA MICHELSEN**, tpa. No. 67.897 c.c. No. 39.783.287; **JUAN CARLOS URIBE**, tpa. No. 54.493 c.c. No. 79.159.313 and **JUAN PABLO TRIANA**, tpa. 63.077 c.c. No. 79.487.222; domiciled at Calle 93 B No. 12-48 P. 4, Bogotá, D.C., 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 or third alternate representative is to replace the first or second one, or when the second or third is to replace the principal one. In such cases, the principal representative, shall state his intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia,

REPRESENTACIÓN Y PODER

Yo (nosotros), abajo suscrito(s)

ANITA ŠEVČENKOVÁ

DIRECTORA DE PATENTES

en representación de ZENTIVA KS

domiciliado(s) en U KABELOVNY 130
102 37 PRAHA 10, REPÚBLICA
CHECA

por el presente nombro (nombramos) a **FERNANDO TRIANA**, tpa. No. 45.265 c.c. No. 79.154.036; **LAURA MICHELSEN**, tpa. No. 67.897 c.c. No. 39.783.287; **JUAN CARLOS URIBE**, tpa. No. 54.493 c.c. No. 79.159.313 y **JUAN PABLO TRIANA**, tpa. 63.077 c.c. No. 79.487.222; domiciliados en la Calle 93 B No. 12-48 P. 4, Bogotá, D.C., Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1ro. 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 aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo y tercer representantes suplentes hayan de reemplazar al primero, al segundo o al principal. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, o tercer suplente en su caso, o todos ellos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia,

7

1. *Staphylococcus aureus* (ATCC 12228) was grown in tryptic soy broth (TSB) (Difco) supplemented with 0.5% yeast extract (Difco) and 0.5% glucose (Difco) at 37°C. Cells were harvested at mid-log phase (OD₆₀₀ = 0.5) and washed with 100 mM NaCl, 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM EDTA, 10 mM MgCl₂ (TSE). Cells were then washed with TSE containing 100 μg/ml penicillin, 100 μg/ml streptomycin, and 100 μg/ml ampicillin (TSE-100). Cells were then washed with TSE containing 100 μg/ml penicillin, 100 μg/ml streptomycin, and 100 μg/ml ampicillin (TSE-100). Cells were then washed with TSE containing 100 μg/ml penicillin, 100 μg/ml streptomycin, and 100 μg/ml ampicillin (TSE-100).

7

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad intelectual 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 nacionales y/o internacionales en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, de los esquemas de trazado de circuitos integrados, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas y de lemas comerciales; el depósito de nombres comerciales y enseñas; la obtención de la declaración y de la autorización de denominaciones de origen; su renovación, pago de anualidades de mantenimiento, traspaso, licencia, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de acuerdos de comercialización y de licencias de uso de esos derechos; b) Protección de secretos empresariales c) Obtención de la protección para variedades vegetales; d) Obtención y tramitación de todo lo relacionado con licencias de funcionamiento, registros sanitarios, licencias de venta y cualquier otra petición ante las autoridades sanitarias o

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

f) Obtainment of copyright registrations for any type of artistic, literary, scientific, musical, video, films, video games, choreography works, software or any other production in the artistic, scientific or literary fields capable of being reproduced or expressed by any means known now or in the future; Registration of agreements related with the execution or transfer of intellectual property rights; Obtention of reduced postal tariff; g) Registration of domain names; their renewal, assignment, change of name, change of domicile, cancellation and any other acts related with their management. h) Actions of repossession, of opposition, cancellation, nullity, infringement of rights, preventive injunction, custom procedures, writ of mandamus, unfair competition, granting of licenses; and in general the civil, constitutional, criminal and administrative suits relating to all 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, execute license agreements, settlement agreements, assignment agreements, file extraordinary remedies such as nullification and/or revision and/or supplication of court decisions, conciliate, admit the facts of the case, to bid in public auction and allocate on behalf of an existing credit, desist, cancel, assign, receive, resign, notify and ratify acts done by representatives without a Power of Attorney.

administrativas; e) Acciones por protección al consumidor, por prácticas comerciales restrictivas y promoción de la competencia; f) Obtención del registro del derecho de autor para cualquier tipo de obra artística, literaria, científica, musical, videográfica, cinematográfica, coreográficas, soporte lógico o cualquier otra producción, en el campo artístico, científico, o literario capaz de ser reproducido o expresado por cualquier medio conocido ahora o por conocer en el futuro; Registro de contratos relacionados con la ejecución o transferencia de derechos intelectuales; Obtención de tarifa postal reducida; g) Registro de nombres de dominio, su renovación, traspaso, cambio de nombre, cambio de domicilio, cancelación y demás actos relacionados con su administración. h) Las acciones reivindicatorias, de oposición, de cancelación, de nulidad, de infracción de derechos, de medidas cautelares, de medidas en frontera, de tutela, de competencia desleal, de concesión de licencias y en general los procesos civiles, constitucionales, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con todos 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, suscribir contratos de licencia, contratos de transacción, contratos de cesión, presentar recursos extraordinarios de casación y/o revisión y/o suplica, conciliar, admitir los hechos del proceso, rematar o licitar por cuenta del crédito, desistir, cancelar, ceder, recibir, renunciar, notificarse y ratificar los actos de agentes oficiosos.

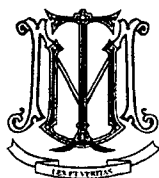
Given and Signed this/Dado y firmado hoy

in/en PRAGUE, 15.8.2014 / PRAGA 15.8.2014

Signature/Firma

ZENTIVA

Zentiva,
U Kabelovny
102 37 Praha 16
Dolní Měcholupy



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

ASSIGNMENT AGREEMENT

The undersigned Igor Čerňa, a natural person with nationality of Slovakia and domiciled at 06716 Výrava 109, SK, and Josef Hájiček, a natural person with nationality of Czech Republic and domiciled at Do Nehvizdek 588, 25081 Nehvizdy, CZ, (hereinafter the **ASSIGNORS**) and by on the other part **Zentiva, k.s.**, a corporation organized and existing in accordance with the laws of Czech Republic, with principal office at U Kabelovny 130, 10237 Praha 10, CZ, duly represented to sign this agreement by Anita Ševčenkova, domiciled in U Kabelovny 130, 10237 Praha 10, CZ, identified as appears below, (hereinafter called **ASSIGNEE**), have celebrated this patent assignment agreement with the following clauses:

FIRST CLAUSE: The **ASSIGNOR** is the inventor of the following patent:

TITLE: A method of preparing the scopine ester of di-(2-thienyl)glycolic acid, an intermediate in the synthesis of tiotropium bromide, and its new form

PCT/CZ2013/000041

SECOND CLAUSE: The **ASSIGNOR** states hereby, that it assigns, free of any encumbrances the ownership and all and any rights and privileges inherent to the patent application mentioned in the first clause hereunder, on behalf of the **ASSIGNEE**, being therefore entitled to consider itself as the sole proprietor and to dispose of said rights as it may be consider convenient for its interests. This agreement shall be deemed to be effective as of 16.3.2012

THIRD CLAUSE: The **ASSIGNEE** states that it acknowledges and agrees the mentioned assignment.

FOURTH CLAUSE: This Agreement shall be recorded before the Patent Office (Division of New Creations) of the Superintendence of Industry and Commerce of the Republic of Colombia by the **ASSIGNEE**.

FIFTH CLAUSE: This Agreement is valid and obligatory for the **ASSIGNOR**, his successors or assignees.

CONTRATO DE CESION

Entre los suscritos a saber, por una parte IGOR ČERŇA y JOSEF HÁJÍČEK, persona natural de nacionalidad 06716 ESLOVACA y CECOSLOVACA con domicilio en VÝRAVA 109, SK, (en adelante el **CEDENTE**), y por la otra parte, ZENTIVA KS sociedad organizada y existente conforme a las leyes de República Checa con oficina principal en República Checa, debidamente representada en este acto por Anita Ševčenkova, domiciliada(o) en República Checa, identificada como aparece al pie de la firma (en adelante denominado **EL CESIONARIO**), hemos celebrado el presente contrato de cesión de patente contenido en las siguientes cláusulas:

CLÁUSULA PRIMERA: El **CEDENTE** es inventor de la siguiente patente:

TITULO: UN MÉTODO PARA PREPARAR EL ÉSTER DE ESCOPINA DE DI-(2-THIENIL) ACIDOLÍCOLICO UN INTERMEDIO EN LA SÍNTESIS DE BROMURO DE TIOTROPIO Y SU NUEVA FORMA
PCT/CZ2013/000041

CLÁUSULA SEGUNDA: EL **CEDENTE** declara por el presente contrato, que cede libre de gravámenes la titularidad y todos los derechos y privilegios inherentes a la solicitud de registro de la patente relacionada en la Cláusula Primera del presente contrato, a favor de **EL CESIONARIO**, pudiendo por consiguiente de hoy en adelante, considerarse este último el único dueño de los derechos derivados de la patente y disponer de tales derechos como mejor convenga a sus intereses. Este acuerdo se reputa efectivo desde el 16/3/2012.

CLAUSULA TERCERA: EL **CESIONARIO** por su parte, declara aceptar la mencionada cesión.

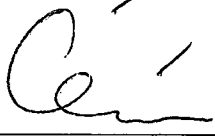
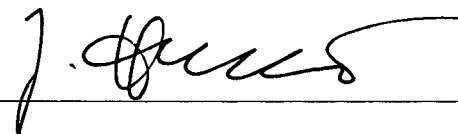
CLAUSULA CUARTA: El presente Contrato de Cesión se inscribirá ante la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia por **EL CESIONARIO**.

CLAUSULA QUINTA: Esta cesión es válida y obligatoria frente a **EL CEDENTE** sus sucesores o asignatarios.

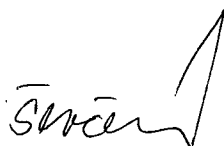


Signed/Firmado el 15 day of/de August two thousand and fourteen (2014)/ in two (2) copies of the same value and content/ en dos (2) ejemplares del mismo tenor y valor.

THE ASSIGNOR/ EL CEDENTE Igor Čerňa Josef Hájiček

THE ASSIGNEE/ EL CESIONARIO Zentiva ks., U Kabelovny 130, 10237 Praha 10, CZ

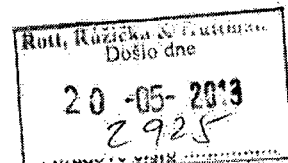


ZENTIVA

Zentiva, s.r.o.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Dolní Měcholupy

Name: Anita Ševčenkova

PATENT COOPERATION TREATY



From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
Jirotkova Ivana, Guttman Michal....
ROTT, RUZICKA & GUTTMANN
P.O. Box 44
120 00 Praha 2
REPUBLIQUE TCHEQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)		22 May 2013 (22-05-2013)
Applicant's or agent's file reference. PV/782/PCT	FOR FURTHER ACTION	See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/CZ2013/000041	International filing date (day/month/year)	14 March 2013 (14-03-2013)
Applicant ZENTIVA, K.S.		

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see PCT Applicant's Guide, International Phase, paragraphs 9.004 - 9.011.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to any protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with any request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. Following the expiration of 30 months from the priority date, these comments will also be made available to the public.

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau before completion of the technical preparations for international publication (Rules 90bis.1 and 90bis.3).

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

For details about the applicable time limits, Office by Office, see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and the PCT Applicant's Guide, National Chapters.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer B6BWETTER, Ruth Tel: +49 (0)89 2399-4162
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PV/782/PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/CZ2013/000041	International filing date (day/month/year) 14/03/2013	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/03/2012
Applicant ZENTIVA, K.S.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out 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))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/CZ2013/000041

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D451/10
ADD.

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 practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/015884 A1 (GENERIC UK LTD [GB]; MYLAN INDIA PRIVATE LTD [IN]; GORE VINAYAK GOVIN) 10 February 2011 (2011-02-10)	11-13
A	examples	1-10
X	EP 0 418 716 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 27 March 1991 (1991-03-27)	13
A	cited in the application examples 1-4	1-12
X	WO 2011/123077 A1 (MAHMUT BILGIC [TR]) 6 October 2011 (2011-10-06)	11-13
A	examples	1-10

☐ 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 application or patent 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 May 2013

Date of mailing of the international search report

22/05/2013

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Lauro, Paola

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members.

International application No

PCT/CZ2013/000041

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011015884	A1	10-02-2011	NONE
EP 0418716	A1	27-03-1991	AT 103914 T 15-04-1994
		AU 642913 B2 04-11-1993	
		AU 6431890 A 18-04-1991	
		BG 61295 B2 30-04-1997	
		CA 2066248 A1 17-03-1991	
		CZ 9004523 A3 11-11-1998	
		DD 297647 A5 16-01-1992	
		DE 3931041 A1 28-03-1991	
		DE 10299026 I1 07-11-2002	
		DE 59005250 D1 11-05-1994	
		DK 0418716 T3 02-05-1994	
		EP 0418716 A1 27-03-1991	
		ES 2052125 T3 01-07-1994	
		HR P940723 A2 30-06-1997	
		HU 208823 B 28-01-1994	
		HU 210612 A9 29-05-1995	
		IE 903342 A1 10-04-1991	
		IL 95691 A 23-07-1996	
		JP H0730074 B2 05-04-1995	
		JP H05502438 A 28-04-1993	
		LU 90949 I2 30-10-2002	
		NL 300084 I1 01-05-2002	
		NO 921002 A 13-03-1992	
		NZ 235306 A 24-06-1997	
		PH 31617 A 12-01-1999	
		PL 286900 A1 02-12-1991	
		PT 95312 A 22-05-1991	
		RU 2073677 C1 20-02-1997	
		SI 9011744 A 31-10-1997	
		SK 452390 A3 04-11-1998	
		US RE39820 E1 04-09-2007	
		WO 9104252 A1 04-04-1991	
		YU 174490 A 20-10-1993	
		ZA 9007338 A 26-08-1992	
WO 2011123077	A1	06-10-2011	EP 2552911 A1 06-02-2013
			TR 201002520 A2 21-05-2010
			WO 2011123077 A1 06-10-2011

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.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/CZ2013/000041

International filing date (day/month/year)
14.03.2013

Priority date (day/month/year)
16.03.2012

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D451/10

Applicant
ZENTIVA, K.S.

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 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and 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 66.1bis(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.

Name and mailing address of the ISA:

 European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Lauro, Paola
Telephone No. +49 89 2399-8288



16

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/CZ2013/000041

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, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ 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 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:

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>1-10</u>
	No: Claims	<u>11-13</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-10</u>
	No: Claims	<u>11-13</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/CZ2013/000041

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V.

1 Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2011/015884 A1 (GENERICS UK LTD [GB]; MYLAN INDIA PRIVATE LTD [IN]; GORE VINAYAK GOVIN) 10 February 2011 (2011-02-10)
- D2 EP 0 418 716 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 27 March 1991 (1991-03-27)cited in the application
- D3 WO 2011/123077 A1 (MAHMUT BILGIC [TR]) 6 October 2011 (2011-10-06)

2 **Novelty**

None of the documents of the prior art discloses the preparation of the tiotropium base via an intermediate formed by reaction of scopine and a derivative of oxalic acid. In the prior art, the key step is represented by the esterification reaction of dithienyl-glycolic acid with scopine. The process claims 1 to 10 are thus novel. As regards the crystalline form of the scopine ester, the Applicant supplied a X-powder record of the scopine ester prepared in D2, see fig. 1b, and showed that it is different from the corresponding record for the same compound prepared according to the method of the present application, thus maintaining that they represent two different crystalline forms, named A for the one prepared in D2 and B for the one according to the present application. However, also D1 discloses the preparation of tiotropium base by crystallization in acetonitrile as it is done in the current application. D1 does not contain X-ray pattern data for the obtained compound; however, since the compound is obtained in high purity and using the same solvent as in the present application, it is reasonable to assume that the compound obtained in D1 is the same as the one disclosed in the present application and therefore, claims 11 and 12 are considered to lack novelty re D1. The same can be said as regards the compound 3 disclosed in D3.

As regards claim 13, which refers to the use of tiotropium base for preparing tiotropium bromide, its subject-matter is considered to be anticipated by D1 to D3, which disclose the same reaction. The fact that the starting compound in

claim 13 is defined as product-by-process does not differentiate the compound from the one used in the prior art. The claim should be formulated as a further additional step of the process disclosed in the previous claims.

3 Inventive step

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of an alternative process for the preparation of tiotropium bromide.

As discussed above, the current process involves a step in which an ester scopine intermediate is formed which is then reacted with thienylmagnesium bromide. Since the prior art appears to consider the dithienylglycolic acid as essential reactant in the process for preparing tiotropium bromide, the current process, which proposes different building blocks and reaction conditions, is not considered to be suggested in the prior art and is thus considered to be inventive. As regards the tiotropium base of form B, in case the Applicant were able to show that it is novel, he would also be invited to show its role within the claimed inventive process, otherwise it would be considered to represent subject-matter of a different invention, not linked to the process, which solves a different problem, namely the provision of a further crystalline form of tiotropium base with unexpected properties compared to the ones disclosed in D1 to D3. It is pointed out that in the further steps of the examination of the present case a lack of unity could be raised.

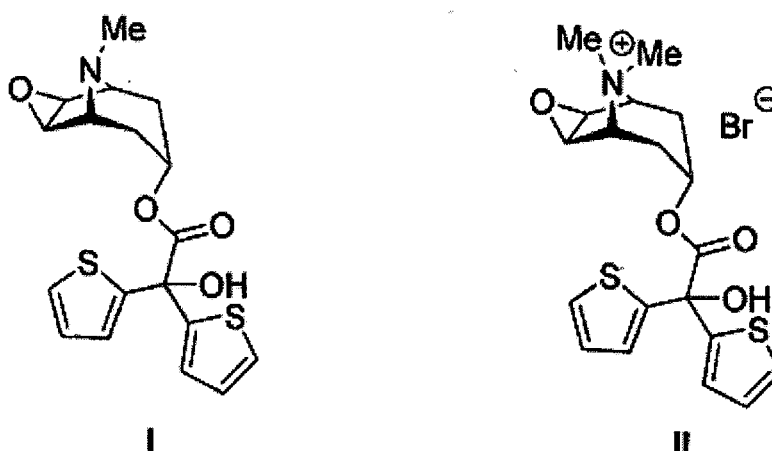
Re Item VIII.

- 4** Claims 11 and 12 contain incorrect references to previous claims (Article 6 PCT).

UN MÉTODO PARA PREPARAR EL ESTER DE ESCOPINA DE DI-(2-TIENIL)
ÁCIDO GLICÓLICO, UN INTERMEDIO EN LA SÍNTESIS DE BROMURO DE
TIOTROPIO, Y SU NUEVA FORMA

Campo Técnico

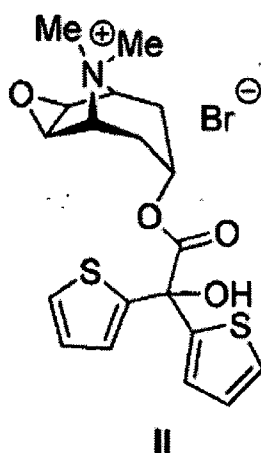
La invención se relaciona con un nuevo método de preparación de ester de escopina de di-(2-tienil) ácido glicólico (en adelante únicamente el ester de escopina) de la fórmula I. El ester de escopina de la fórmula I es un intermediario importante en la síntesis de bromuro de tiotropio, una sustancia con el nombre químico (1R,2R,4S,5S,7S)-7-(2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-9-ium bromuro, de la fórmula II.



Antecedentes

El bromuro de tiotropio de la fórmula II, primero descrito en la patente EP 0 418 716, es un antagonista selectivo, competitivo, reversible de receptores colinérgicos con un efecto a largo plazo. A diferencia del ipratropio estructuralmente similar éste bloquea selectivamente los receptores muscarínicos M1 y M3, mientras que bloquea los receptores M2 por un tiempo corto. Este tiene efectos broncodilatadores significantes. Se utiliza especialmente para tratar la enfermedad

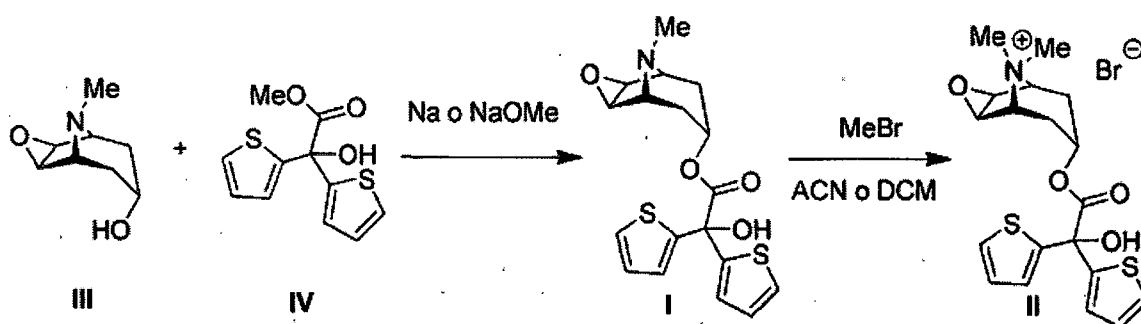
pulmonar obstructiva crónica (COPD) y el asma. La dosis terapéutica de la sustancia activa es en microgramos, y en la forma de polvo, el cual es administrado por medio de un dispositivo inhalador.



Con relación a dosis terapéuticas bajas de la sustancia activa, la producción farmacéutica de la sustancia y el proceso de su preparación está sujeto a altos requerimientos no sólo relacionados con el rendimiento del proceso y sus aspectos económicos y ambientales, sino también a requerimientos por alta pureza de la sustancia activa resultante.

Un proceso de preparación de bromuro de tiotropio se publicó primero en la patente EP 0 418 716 y se ilustra en el Esquema 1.

Esquema 1



El primer paso es la transesterificación de metil-di(2-tienil)glicolato de la fórmula IV con escopina de la fórmula III en un ambiente fuertemente básico. La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico (tolueno, xileno, heptano) o preferiblemente en una fusión. De acuerdo con la patente, sodio metálico, hidruro de sodio, metóxido de sodio o etóxido de sodio se utiliza como la base fuerte. El método descrito utiliza condiciones fuertemente básicas; la cantidad de la base varía de subestoiquiométrico (0.1 – 0.36 equivalentes por mol de escopina) si se utiliza sodio metálico, a cantidades estoiquiométricas (1.0 equivalente por mol de escopina) si se utiliza metóxido de sodio como base. La temperatura de la reacción no debe superar 95°C; la reacción se lleva a cabo a una presión reducida (50 kPa a 4 kPa). La mezcla de la reacción se procesa por acidificación, la fase ácida posteriormente se alcaliza para preparar una base libre, la cual es extraída con diclorometano. El producto se cristaliza desde acetonitrilo y de esta forma se obtiene un producto cristalino, relacionado acá como la forma A, con el punto de fusión de 148 a 150°C. Los rendimientos de la síntesis del ester de escopina I varían en el rango de 45% a 70%.

Como se puede ver, los ejemplos mencionados anteriormente que describen la preparación del ester de escopina utilizan condiciones duras que pueden difícilmente ser utilizadas para sintetizar el producto a nivel industrial.

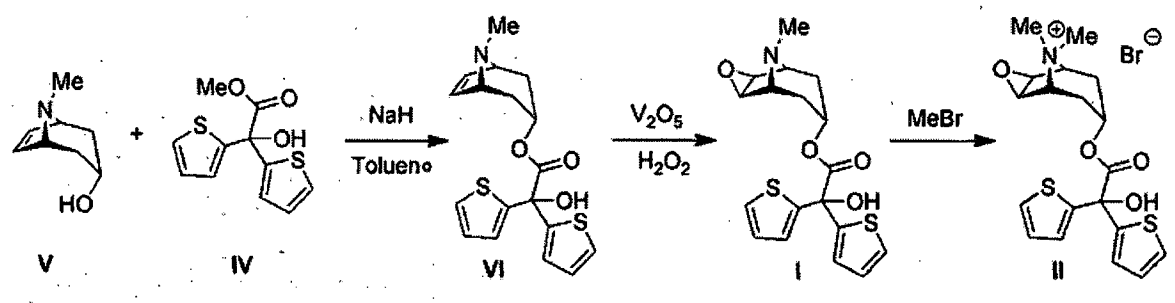
Es especialmente la combinación del uso de sodio metálico y llevar a cabo la reacción en una fusión a alta temperatura y presión reducida lo que conlleva altos riesgos cuando se emplea en una escala más grande en producción farmacéutica.

El segundo paso es cuaternización. La reacción del ester de escopina de la fórmula I con bromuro de metilo se lleva a cabo en acetonitrilo o en una mezcla de solvente de diclorometano y acetonitrilo. La posterior re-cristalización se realizó en

una mezcla no precisamente especificada de metanol y acetona y se obtuvo un producto cristalino blanco con punto de fusión de 217 a 218°C. Los ejemplos de la patente no mencionan ningún rendimiento de la cuaternización con bromuro de metilo.

Un método alternativo de síntesis de bromuro de tiotropio se describe en la patente US 6 506 900 B1 y se ilustra en el Esquema 2.

Esquema 2

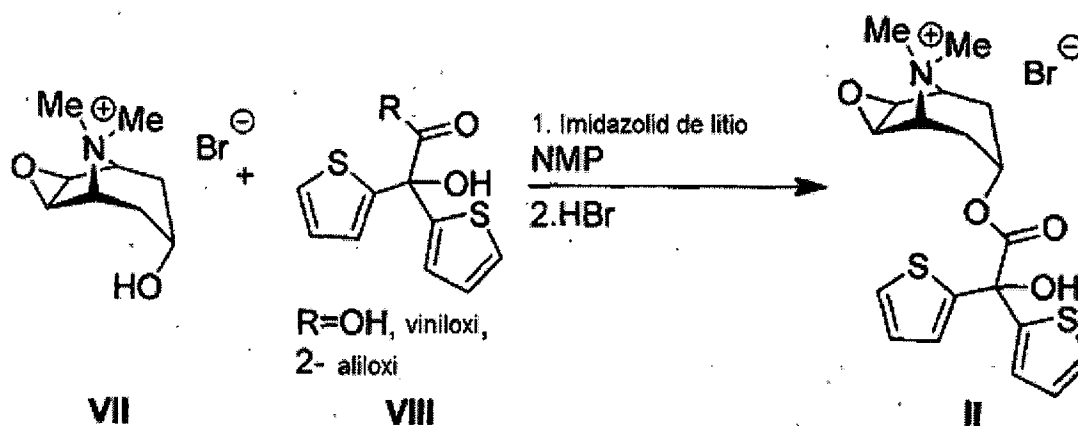


Este empieza con tropenol de la fórmula V, el cual es utilizado en una reacción con metil-di(2-tienil)glicolato de la fórmula IV en la presencia de por lo menos la cantidad estequiométrica de hidruro de sodio (preferiblemente 1.5-2.0 equivalentes por mol de tropenol) a una temperatura de 60 a 75°C y una presión de 25 a 30 kPa. El segundo paso es la oxidación del ester de tropenol de la fórmula VI al ester de escopina de la fórmula I con el uso de dióxido de vanadio y peróxido de hidrógeno, y la posterior cuaternización suministra bromuro de triotropio de la fórmula II en el rendimiento total de 71%. Aunque se prefiere el procedimiento seleccionado como una mejora del método descrito en la patente básica, este utiliza una cantidad mayor a la estequiométrica de la base fuerte para

la transesterificación y el uso de tropenol a medida que el compuesto de inicio adiciona un paso de epoxidación a la síntesis.

Otra patente US 6 747 154 B2 menciona un procedimiento en donde se utiliza metobromuro de escopina de la fórmula VII en lugar de la escopina en la reacción con di(2-tienil) ácido glicólico de la fórmula VIII o sus derivados. La reacción procede en un solvente aprótico dipolar (N-metilpirrolidinona, dimetilacetamida) bajo condiciones básicas en la presencia de la sal de litio de imidazol (Esquema 3). La patente no menciona ningún detalle experimental, incluyendo rendimientos, del uso de esta reacción para la síntesis de bromuro de tiotropio.

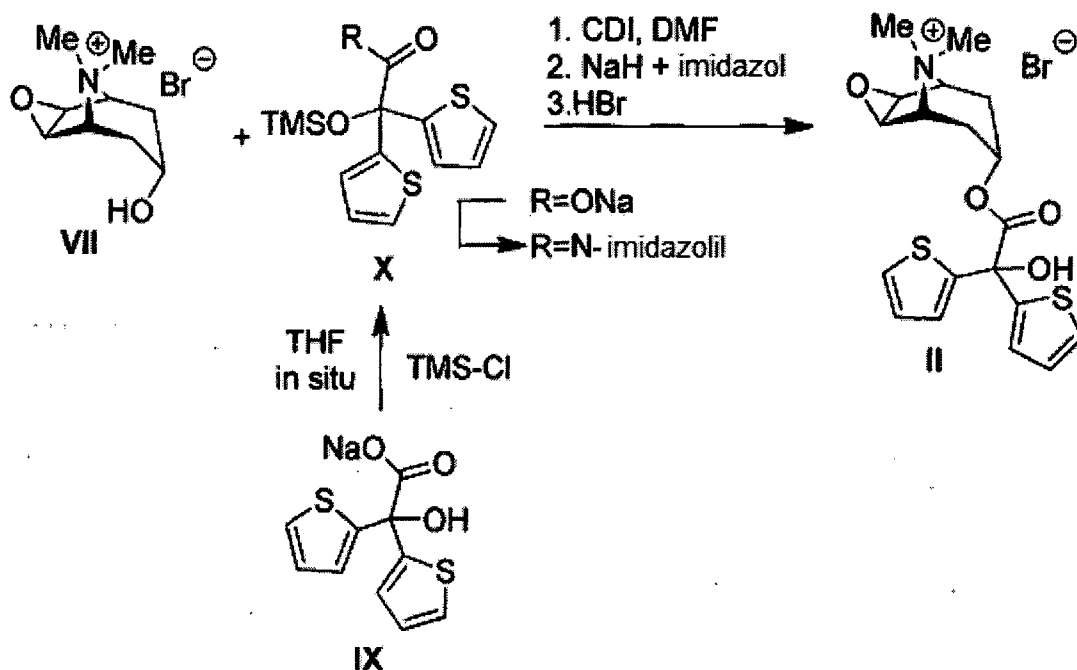
Esquema 3



La solicitud US2006/0047120 presenta una mejora del método mencionado anteriormente desde el punto de vista de control de impurezas, utilizando la protección del grupo hidroxilo libre de la sal de sodio de di(2-tienil) ácido glicólico de la fórmula IX con el grupo trimetilsilil (Esquema 4). Aunque esta es una producción *in situ* del derivado protegido de la fórmula X, este aumenta la

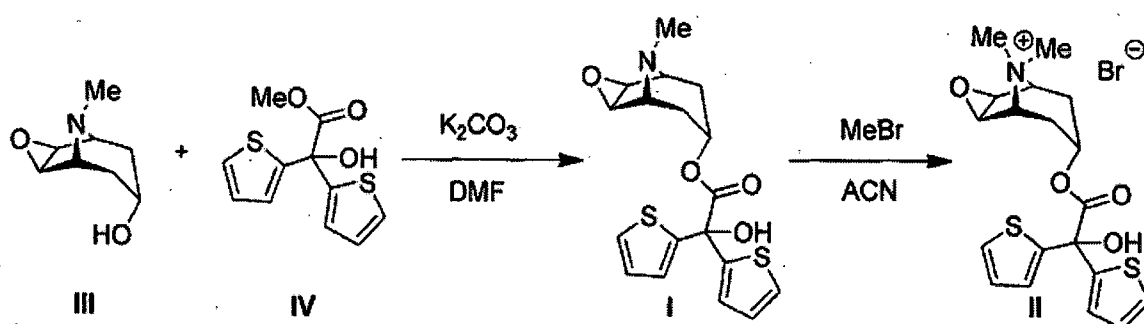
complejidad de la síntesis. Los rendimientos de la secuencia ejecutada de esta forma varían en el rango de 34-85% del bromuro de tiotropio resultante de la fórmula II.

Esquema 4



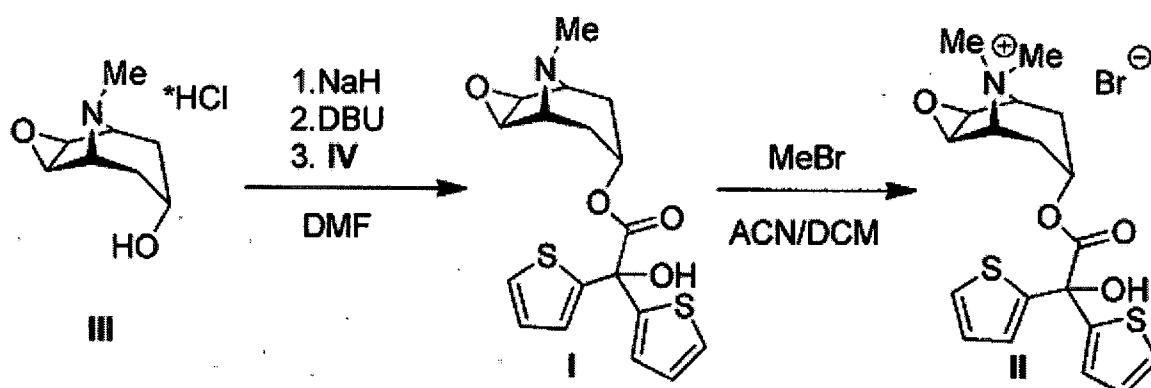
La solicitud de patente WO2008/008376 describe el proceso de transesterificación utilizando un exceso (2.5 equivalentes por mol de hidrobromuro de escopina, o 1.5 equivalentes por mol de escopina) de una base inorgánica anhidra (K_2CO_3) en dimetilformamida a una temperatura de 65°C y presión reducida de 7 a 10 kPa (Esquema 5). La posterior cuaternización con bromuro de metilo se llevó a cabo en acetonitrilo a temperatura ambiente. El rendimiento total del bromuro de tiotropio fue 42 a 61%.

Esquema 5



En la solicitud de patente WO 2009/087419 se utilizó escopina de la fórmula III para la transesterificación de metil-di(2-tienil)glicolato de la fórmula IV en la forma de sal de hidrocloreto (Esquema 6). La reacción se llevó a cabo en DMF a 60°C en condiciones básicas en la presencia de una amina orgánica (1 a 3 equivalentes de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; DBU), preferiblemente en combinación con otra base (1 a 2 equivalentes de NaH por mol de hidrocloreto de escopina). La posterior cuaternización con bromuro de metilo también se puede llevar a cabo sin aislamiento del ester de escopina de la fórmula II, pero dicho procedimiento suministra el producto resultante en una pureza inadecuada y bajo rendimiento. El rendimiento total es 41 a 50%.

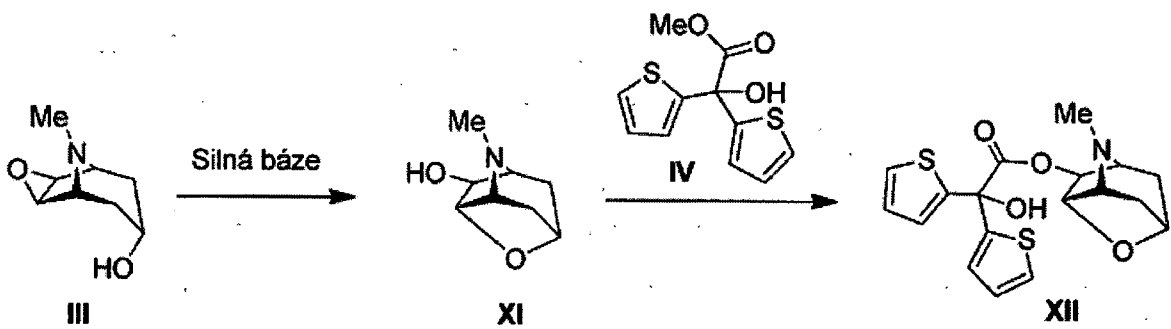
Esquema 6



Casi todos los métodos mencionados anteriormente utilizan como el paso clave la (trans)esterificación de di-(2-tienil) ácido glicólico o sus derivados con la escopina

de la fórmula III, o con metobromuro de escopina de la fórmula VII en la presencia de una base. Sin embargo, estas condiciones llevan a la formación de escopolina y sus impurezas relacionadas a una medida mayor o menor (Esquema 8).

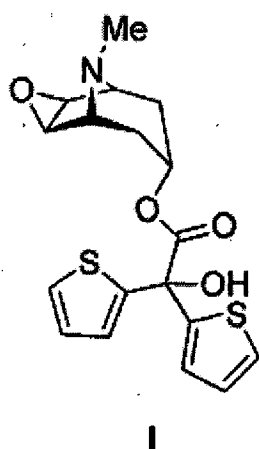
Esquema 8



Así, un nuevo acercamiento a la síntesis de bromuro de tiotropio de la fórmula II que superaría el punto crítico mencionado anteriormente de (trans)esterificación mejoraría considerablemente el control sobre las impurezas de escopolina de la fórmula XI y XII, contribuyendo a la preparación de bromuro de tiotropio de la fórmula II en una mejor pureza.

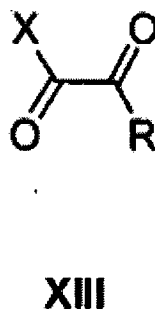
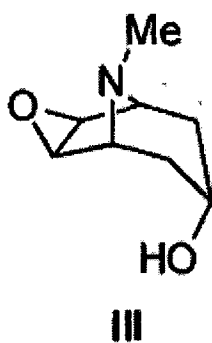
Divulgación de la Invención

La invención suministra un nuevo método eficiente de preparación de ester de escopina de la fórmula I

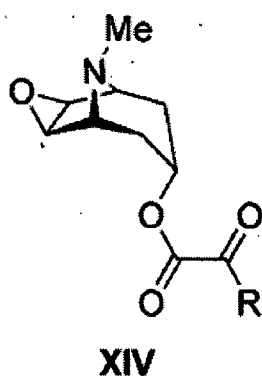


el cual consiste de los siguientes pasos:

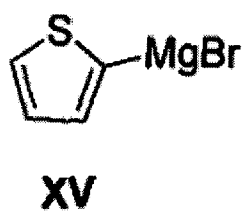
- a) reacción de escopina de la fórmula III con derivados de ácido oxálico de la fórmula XIII



en donde X significa F, Cl, Br, o I, y R es X o O-*tert*-butilo, O-metilo, N-pirrolidinil, N-morfolinil o N-imidazolil, en la presencia de una base débil y un catalizador, en un solvente orgánico inerte, que produce un derivado de la fórmula XIV



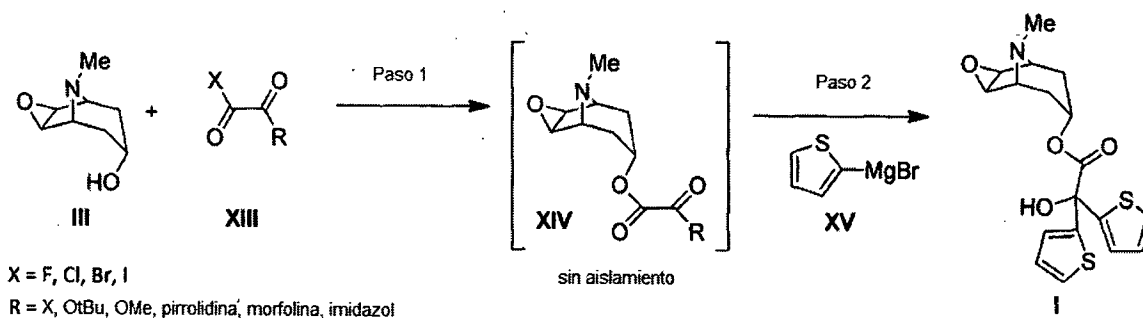
- b) la reacción del derivado de la fórmula XIV con por lo menos 2 equivalentes de bromuro de 2-tienilmagnesio de la fórmula XV



- c) aislar el ester de escopina resultante de la fórmula I y cristalizarlo a partir de un solvente de cristalización.

El nuevo método de síntesis de bromuro de tiotropio se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7



El nuevo método de preparación consiste de dos pasos, los cuales preferiblemente se llevan a cabo sin aislamiento del intermediario de la fórmula XIV.

El primer paso consiste en una reacción de la escopina de fórmula III con un derivado de ácido oxálico de la fórmula XIII, en donde

X se selecciona del grupo de los halógenos fluorina, clorina, bromina o yodina; la clorina se selecciona en una modalidad preferida,

R se selecciona del grupo de halógenos, o también O-tert-butilo, O-metilo, N-pirrolidinil, N-morfolinil y N-imidazolil, el sustituyente R preferiblemente se selecciona del grupo de halógenos, y la clorina se selecciona en una modalidad preferida.

Para la reacción, se utilizan 1-3 equivalentes del derivado de ácido oxálico de la fórmula XIII por mol de escopina de la fórmula III; en una modalidad preferida, se utilizan 1-1.05 equivalentes del compuesto de la fórmula XIII.

La reacción se lleva a cabo mediante la adición controlada de una solución de una mezcla de escopina de la fórmula III con una base débil a una solución preenfriada del derivado de ácido oxálico de la fórmula XIII en la presencia de un catalizador.

La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte, tal como éteres, o éteres cíclicos, especialmente tetrahidrofuran.

La adición de escopina de la fórmula III se lleva a cabo lentamente y a una mezcla del derivado de ácido oxálico de la fórmula XIII, la cual se ha enfriado a una temperatura de -10°C a 15°C , preferiblemente a una mezcla la cual se ha enfriado a 0°C .

La base débil se selecciona del grupo de aminas terciarias; preferiblemente se utiliza trietilamina como la base en una cantidad de 1-1.5 equivalentes por mol de escopina de la fórmula III; más preferiblemente se utiliza 1 equivalente.

Se utiliza dimetilaminopiridina como catalizador en una cantidad de 5 a 10% mol, preferiblemente 5% mol.

Después de la adición, se hace reaccionar la mezcla de reacción a 0°C por 2h.

El segundo paso se inicia al enfriar la mezcla de reacción a la temperatura de -30°C, seguido por la adición controlada de bromuro de 2-tienilmagnesio a la mezcla de reacción enfriada.

Para la reacción, 2-3.5 equivalentes de bromuro de 2-tienilmagnesio se utilizan por mol de escopina de la fórmula III, preferiblemente se utilizan 3 equivalentes de 2-tienilmagnesio.

Después de la adición, se hace reaccionar la mezcla de reacción a -30°C por 3h.

Después de completar la reacción de los compuestos de inicio, el ester de escopina producido de la fórmula I se convierte en una sal al verter la mezcla de reacción en una solución acuosa enfriada de un ácido inorgánico, en una modalidad preferida se utiliza ácido hidroclicórico. Al agitar la fase acídica con un solvente orgánico adecuado, la mayoría de las impurezas orgánicas se remueven de la sal de ester de escopina de la fórmula I. Los solventes orgánicos adecuados incluyen diclorometano o tolueno.

La capa acuosa que contiene la sal del ester de escopina de la fórmula I se alcaliza con una base adecuada a un pH en el rango de 8 a 9; una solución acuosa de carbonato de sodio se utiliza de forma preferida como la base. El producto posteriormente se extrae con un solvente orgánico adecuado, siendo diclorometano el solvente utilizado de forma conveniente.

Este método suministra el producto, es decir ester de escopina de la fórmula I, con la pureza de 80.0 a 85.0% (determinado por UPLC), preferiblemente en una pureza mayor a 80% (determinada por UPLC).

La cristalización del producto crudo obtenido de esta forma se lleva a cabo en un solvente adecuado, utilizando acetonitrilo o tolueno, preferiblemente acetonitrilo.

La cristalización se lleva a cabo a partir de una solución del ester de escopina de la fórmula I en acetonitrilo a -5°C a -40°C, preferiblemente a -10° a -30°C. El producto cristalino es asilado y secado a la presión normal o *in vacuo* a temperaturas en el rango de la temperatura ambiente a 50°C. De esta forma, también se puede preparar una nueva forma cristalina B del ester de escopina de la fórmula I, la cual difiere de la forma A conocida publicada en la patente EP 0 418 716 por su punto de fusión característico en el rango de 115 a 120°C.

La forma B del ester de escopina de la fórmula I además difiere de la forma A conocido al manifestar las siguientes reflexiones características en el registro de polvo de rayos X, medido por medio de radiación CuK α : 10.03; 12.00; 14.03; 16.53; 20.10; 26.24 +/- 0.2° 2Th.

La forma B del ester de escopina de la fórmula I presenta reflexiones características adicionales en el registro de polvo de rayos X: 8.24; 13.09; 18.13; 18.94; 23.18; 24.27; 25.03; 26.92; 33.43 +/- 0.2° 2Th.

El producto de la fórmula I se aísla en la pureza de 97.0 a 99.0%, convenientemente en una pureza mayor a 97.5% (determinada por UPLC).

El segundo paso de síntesis de bromuro de tiotropio de la fórmula II es la cuaternización del ester de escopina de la fórmula I con bromuro de metilo, el cual es llevado a cabo análogamente al procedimiento descrito en la patente básica EP 0 418 714.

Breve Descripción de las Figuras

Figura 1a. Registro de polvo de rayos X de ester de escopina de la fórmula I, forma B.

Figura 1b. Registro de polvo de rayos X del ester de escopina de la fórmula I, forma A (la forma descrita en la patente EP0418716)

Ejemplos

Las temperaturas de fusión se midieron utilizando bloque Kofler.

Parámetros de medición de difracción de polvo de rayos X: Los patrones de difracción se midieron utilizando un difractómetro X'PERT PRO MPD PANalítico con un monocromador de grafito, radiación utilizada: CuK α ($\lambda=1.542 \text{ \AA}$), voltaje de excitación: 45 kV, corriente de ánodo: 40 mA, rango medido: $2 - 40^\circ 2\theta$, incremento: $0.01^\circ 2\theta$. La medición se llevó a cabo utilizando una muestra plana de polvo que se ubicó en una placa de Si. Para los diafragmas de divergencia programable de configuraciones ópticas primarias con el área de muestra irradiada de 10 mm, se utilizaron diafragmas Soller 0.02 rad y un diafragma anti-dispersión de $\frac{1}{4}$. Para la configuración óptica secundaria se utilizaron un detector X-Celerator con la abertura máxima de la ranura de detección, diafragmas Soller 0.02 rad y un diafragma anti-dispersión de 5.0 mm.

Método de análisis UPLC del ester de escopina de la fórmula I

Fase móvil:

A: Fosfato de hidrógeno de potasio 0.01M, pH 7.8 ± 0.05

B: acetonitrilo R

Columna: UPLC BEH Escudo RP 18 o equivalente

Elución: gradiente

Tiempo (min)	% A	% B
0.0	80	20
5.0	30	70
7.0	30	70
7.5	80	20

Tasa de flujo: 0.4 ml/min

Temperatura de columna 15°C

Temperatura de automuestra: 20°C

Inyección: 1 µl

Tiempo de análisis: 7.5 min

Tiempo de equilibrio: 2.5 min

Detección: 238 nm

Preparación de muestra:

25.0 mg de la sustancia probada se disolvieron en el solvente acetonitrilo – agua (1+1). Esta se puso en un baño ultrasónico por 1 min y, después de enfriarse a la temperatura del laboratorio, se diluyó con el mismo solvente a 25.0 ml.

Preparación del ester de escopina de la fórmula I

Ejemplo 1

Una mezcla disuelta de escopina (500g, 3.22 mmol) una trietilamina (450 µl, 1 equiv.) en 4ml de tetrahidrofuran se adicionó gradualmente en forma de gota a una solución agitada de cloruro de oxalilo (286 µl, 1.05 equiv.) y dimetilaminopiridina (19.7 mg, 0.05 equiv.) en tetrahidrofuran (4 mL) a la temperatura de 0°C a la tasa de 15 ml/. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 2 horas. Posteriormente, la mezcla se enfrió a -30°C y, durante 1 h, se adicionó en forma de gota una solución de bromuro de 2-tienilmagnesio (3 equivalentes, 9.66ml de 1M de solución de tetrahidrofuran) y luego la mezcla de reacción se agitó a -30°C por otras 2 h. La solución luego se diluyó con tolueno (30 ml) y se adicionó a una mezcla de 40 g de hielo y 10 ml de 2M HCl. La fase ácida se separó, se alcalizó con 2M de Na₂CO₃ a un pH de 9 y la base libre del ester de escopina I se extrajo con diclorometano (4x 20ml). Después de resecar con Na₂SO₄, el diclorometano se evaporó a una presión reducida. El producto crudo obtenido (0.750 g) con la pureza de 82.98% (analizado con UPLC) se cristalizó a partir de acetonitrilo al enfriar la solución a la temperatura de -32°C por 80 h. El producto cristalizado se filtró, se lavo con una cantidad mínima de acetonitrilo enfriado y se secó libremente a temperatura ambiente. Se obtuvieron 0.323 g del ester de escopina de la fórmula I, forma B de pureza de 98.28% (analizado con UPLC); punto de fusión de 117.4-118-0°C en el rendimiento de 31%. El registro de rayos X se presentó en el Anexo en la figura 1a.

Difracción de polvo de rayos X – Picos de difracción del ester de escopina de la fórmula I, forma B

Pos. [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
-----------------	--------------------	------------------

8.24	10.722	7.0
10.03	8.812	100.0
12.00	7.367	25.4
13.09	6.757	11.6
14.03	6.307	20.6
16.53	5.358	18.9
18.13	4.889	13.5
18.94	4.682	5.3
20.10	4.415	38.5
23.18	3.834	6.3
24.27	3.665	3.2
25.03	3.554	2.5
26.24	3.394	6.2
26.92	3.310	3.6
33.43	2.678	6.1

Ejemplo 2

Una mezcla disuelta de escopina (1 g, 6.44 mmol) y trietilamina (900 µl, q equiv.) en 8 ml de tetrahidrofurán se adicionó lentamente (a la tasa de 15 ml/h) en forma de gota a una solución agitada de cloruro de oxalilo (572 µl, 1.05 equivalentes) y dimetilaminopiridina (39.4 mg, 0.05 equiv) en tetrahidrofurán (8 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 2 horas. Luego la mezcla se enfrió a -30°C y durante 1 hora, una solución de bromuro de 2-tienilmagnesio (3 equivalentes, 19.32ml de 1M solución en tetrahidrofurán) se adicionó en forma de gota (a la tasa de 37 ml/h), luego la mezcla de reacción se agitó a -30°C por otras 2 horas. La solución luego se diluyó con tolueno (60 ml) y se adicionó a una mezcla de 80 g de hielo y 20 ml de 2M HCl. La fase ácida se separó, se alcalizó con 2M de Na₂CO₃ a pH de 9 y la base libre del ester de escopina I se extrajo con diclorometano (3x 100 ml). Después de resecar con Na₂SO₄, el diclorometano se evaporó a una

presión reducida. La mezcla cruda se disolvió en acetona y se filtró en una columna baja de gel de sílice. El producto crudo obtenido (0.939 g) se cristalizó a partir de acetonitrilo (8 ml) al enfriar la solución a -32°C . El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo enfriado y se secó en un secador de vacío a 45°C por cinco horas. 0.564 g del ester de escopina I, forma A, se obtuvieron con la pureza de 97.69% (analizado con UPLC), punto de fusión $148.7\text{-}150.0^{\circ}\text{C}$ en el rendimiento de 25%. El registro de rayos X se presentó en el Anexo de la figura 1b.

Difracción de polvo de rayos X – Picos de difracción del ester de escopina de la fórmula I, forma A

Pos. [$^{\circ}2\text{Th.}$]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
8.31	10.635	20.4
9.98	8.855	15.2
10.72	8.245	35.8
11.06	7.994	17.4
12.48	7.090	76.6
12.78	6.923	41.5
13.85	6.390	22.9
14.91	5.938	68.2
16.71	5.302	53.7
17.38	5.099	100.0
17.63	5.026	20.4
18.25	4.856	55.8
18.66	4.752	31.9
20.12	4.411	60.3
20.65	4.297	36.7
21.59	4.113	35.3
22.31	3.981	37.0

22.76	3.903	12.0
24.81	3.586	8.2
25.19	3.532	10.4
25.81	3.450	21.8
26.30	3.386	26.3
26.89	3.313	21.0
27.61	3.228	9.2
30.08	2.968	9.5
31.31	2.855	13.1
33.83	2.648	10.9
35.23	2.546	13.2
36.02	2.492	8.1

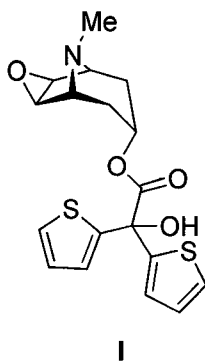
Cuaternización del ester de escopina I con bromuro de metilo

Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia de acuerdo con el método de la patente EP0418716)

23.6 g del ester de escopina I (39.7 mmol) se disolvieron en 230 ml de una mezcla de diclorometano seco (90 ml) y acetonitrilo seco (140 ml) a 55°C, luego la solución se enfrió a 33°C y se adicionaron 54.0 g de 55% de MeBr en acetonitrilo seco (5.0 equivalentes). La solución se dejó enfriar libremente y luego se agitó a temperatura ambiente por 19 horas. El producto cristalino resultante se filtró, se lavó con 900 ml de diclorometano y se secó en un secador de vacío (5 kPa) a 35°C por 17 horas. Se obtuvieron 30.8 g de cristales blancos, pureza HPLC de 99.74%. El contenido de solventes (medido con cromatografía de gas): diclorometano 67000 ppm, acetonitrilo 4300 ppm.

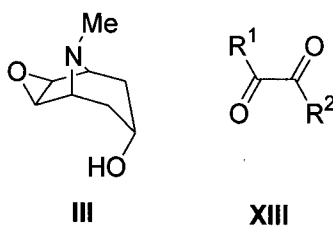
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar el ester de escopina de la fórmula I,

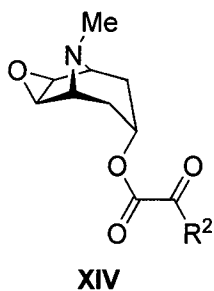


caracterizado porque consiste de los siguientes pasos:

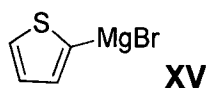
- a) reacción de escopina de la fórmula III con derivados de ácido oxálico de la fórmula XIII



en donde X significa F, Cl, Br, o I, y R es X o O-tert-butilo, O-metilo, N-pirrolidinil, N-morfolinil o N-imidazolil, en la presencia de una base débil y un catalizador en un solvente orgánico inerte, que produce un derivado de la fórmula XIV

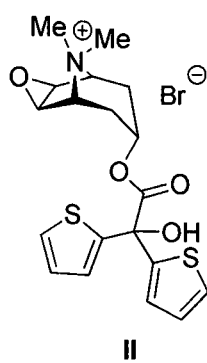


- b) reacción del derivado de la fórmula XIV con por lo menos 2 equivalentes de bromuro de 2-tienilmagnesio de la fórmula XV



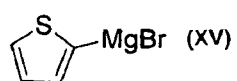
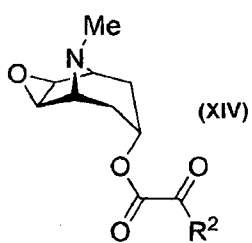
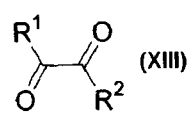
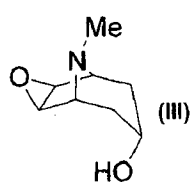
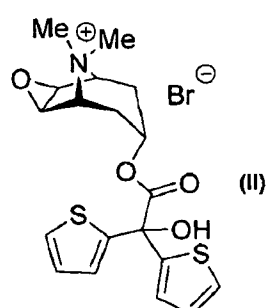
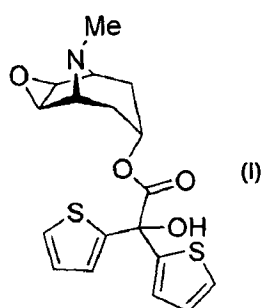
- c) aislamiento del ester de escopina resultante de la fórmula I y cristalización a partir de un solvente de cristalización.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula XIV no se aísla en el paso a).
3. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque cada uno de R¹ y R² en el compuesto de fórmula XIII es clorina.
4. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la base débil seleccionada en el paso a) es una amina terciaria.
5. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el catalizador seleccionado en el paso a) es dimetilaminopiridina.
6. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el solvente en el paso a) se selecciona de éteres alifáticos o cíclicos.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el solvente seleccionado es tetrahidrofuran.

8. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la cantidad de bromuro de 2-tienilmagnesio de fórmula XV en el paso b) es 2 a 3.5 equivalentes.
9. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el aislamiento se lleva a cabo por medio de cromatografía.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque el producto aislado es cristalizado a partir de tolueno o acetonitrilo, o sus mezclas.
11. Una forma polimorfa del ester de escopina de la fórmula I preparado de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, que presenta las siguientes reflexiones características en un registro de polvo de rayos X, medido utilizando radiación CuK α : 10.03; 12.00; 14.03; 16.53; 20.10; 26.24 +/- 2-teta.
12. La forma polimorfa del ester de escopina de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 12, que presenta las siguientes reflexiones características adicionales del registro: 8.24; 13.09; 18.13; 18.94; 23.18; 24.27; 25.03; 26.92; 33.43 +/- 0.2° 2Th.
13. Uso del ester de escopina de fórmula I preparado de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación del bromuro de tiotropio de fórmula II.



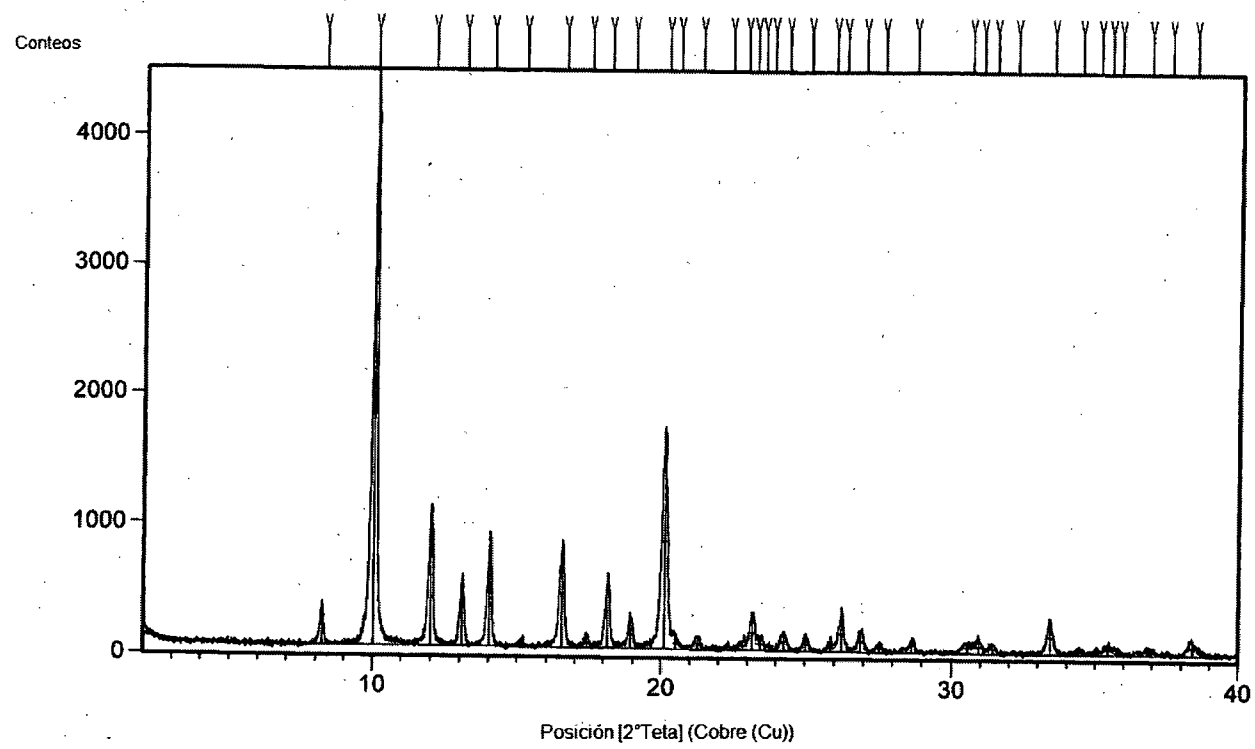
RESUMEN

La invención se relaciona con un método de preparación del ester de escopina de di-(2-tienil)ácido glicólico de fórmula I. El ester de escopina de fórmula I es un intermediario importante en la síntesis de bromuro de tiotropio, la sustancia con el nombre químico (1R,2R,4S,5S,7S)-7-(2-hidroxi-2,2-di(tiofen-2-il)acetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-9-ium bromuro de fórmula II. El método consiste de los siguientes pasos, reacción de escopina de fórmula III con derivados de ácido oxálico de fórmula XIII, en donde X significa F, Cl, Br, I, y R es X o O-tert-butilo, O-metilo, N-pirrolidinil, N-morfolinil y N-imidazolil, en la presencia de una base débil y un catalizador en un solvente orgánico inerte, que produce el derivado de fórmula XIV; reacción del derivado de fórmula XIV con por lo menos 2 equivalentes de bromuro 2-tienilmagnesio de fórmula XV; y aislar el ester de escopina resultante de fórmula I y luego cristalizar a partir de un solvente de cristalización.



45

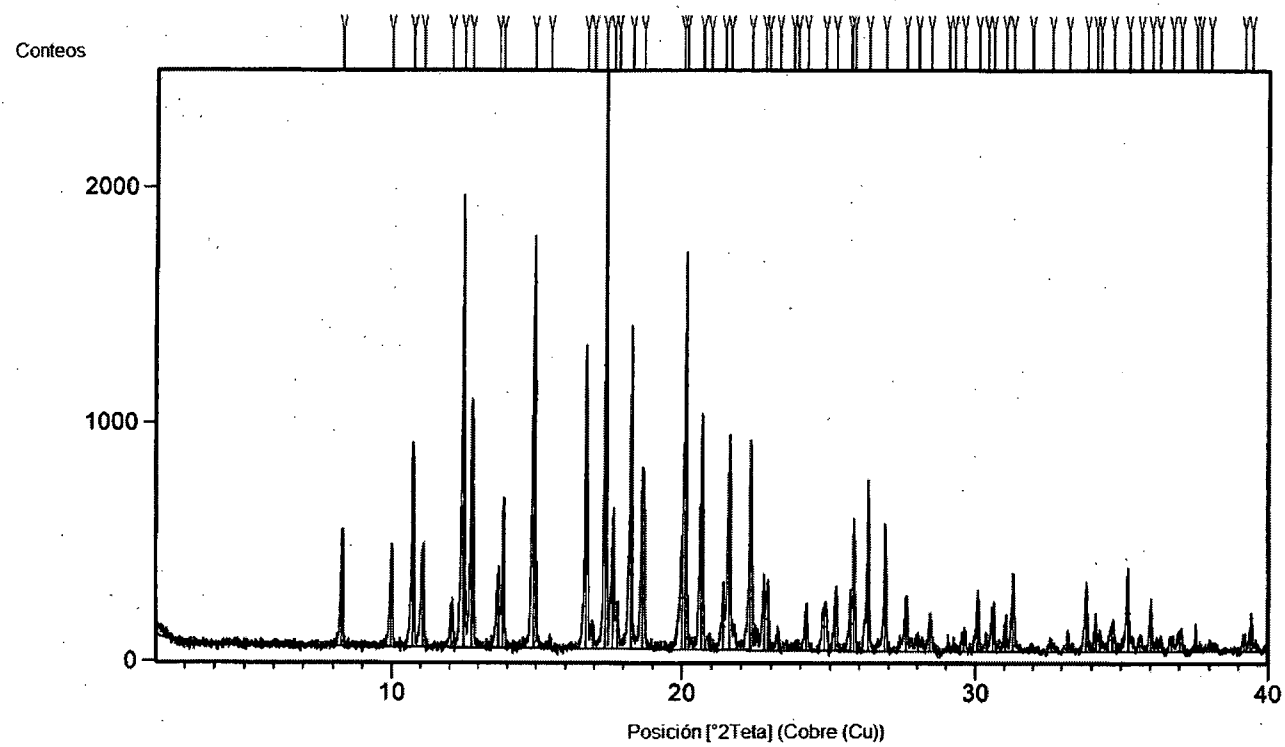
Figura 1a.



45

46

Figura 1b.



of

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0095219

Bogotá D.C., Septiembre 05 de 2014 - 16:25:19

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA

NI 830.001.432

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	615829222	05/09/2014	1.155.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
3 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	93.000.00
				\$93.000.00

SON: **NOVENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-196751- -00000-0000

Fecha: 2014-09-05 16:52:13
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 49

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 5 de 2014 - 16:25:20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0095218

Bogotá D.C., Septiembre 05 de 2014 - 16:25:19

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA

NI 830.001.432

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	615829222	05/09/2014	1.155.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-196751- -00000-0000

Fecha: 2014-09-05 16:52:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Septiembre 5 de 2014 - 16:25:19



No. 14-196751- -00000-0000

Fecha: 2014-09-05 16:52:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐	Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	