



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-196748- -00000-0000
Fecha: 2014-09-05 16:50:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99/49

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

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE Zentiva, K, S.

DOMICILIO Republica Checa

74. APODERADO Juan Carlos Uribe

22. BOGOTÁ, D.C., 05-09-2014



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

radicación



No. 14-196748- -00000-0000

Fecha: 2014-09-05 16:50:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

DIRECCIÓN

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/ CZ2013/000046	Fecha 28/03/2013
Publicación Internacional No.		WO 2013/143510 A1	Fecha 03/10/2013
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			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
C07D 451/00 (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		No. TELÉFONO	
U.KABELOVNY 130,102 37 PRAGA 10			
CIUDAD PRAGA		CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE	
PAIS DE RESIDENCIA		CONSTITUCIÓN	
REPUBLICA CHECA		REPUBLICA CHECA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ČERŇA		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		No. TELÉFONO	
CALLE 93B No. 12-48, Piso 4o. BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA		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 2012-226	30/03/2012	
2.					
3.					
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS				
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.					
☐ 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				
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.					
☐ 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				
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.					
☐ 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				
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)					
17	ANEXOS				
Documentación Técnica			Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano					
1. ☒ Descripción N° de folios:			9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 10			10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor 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.		

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



WIPO | PCT



(10) International Publication Number

WO 2013/143510 A1

(43) International Publication Date
3 October 2013 (03.10.2013)(51) International Patent Classification:
C07D 451/00 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/CZ2013/000046(22) International Filing Date:
28 March 2013 (28.03.2013)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

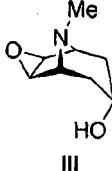
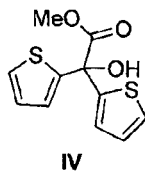
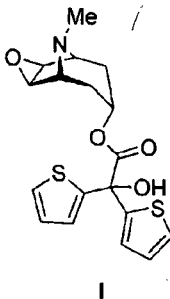
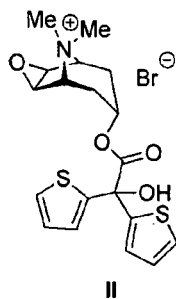
(30) Priority Data:
PV 2012-226 30 March 2012 (30.03.2012) CZ(71) Applicant: ZENTIVA, K.S. [CZ/CZ]; U Kabelovny 130,
102 37 Praha 10 (CZ).(72) Inventors: CERNA, Igor; Vyrava 109, 067 16 Vyrava
(SK). HAJICEK, Josef; Do Nehvizdek 588, 250 81 Nehvizdy (CZ).(74) Agents: JIROTKOVA, Ivanna et al.; ROTT, RUZICKA
& 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



(57) Abstract: The present invention relates to a preparation method of tiotropium bromide of formula II, comprising the following steps: a) preparation of the scopine ester of formula I by transesterification of methyl di(2thienyl)glycolate of formula IV with scopine of formula III in the presence of a substoichiometric amount of a sterically hindered base selected from the group of alkali salts of branched C3 to C5 alkoxides in an inert solvent, b) isolation of the scopine ester of formula I, and c) quaternization of the scopine ester of formula I with methyl bromide.

WO 2013/143510 A1

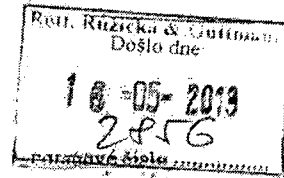


Declarations under Rule 4.17:

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))*

PATENT COOPERATION TREATY



6

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
Jirotkova Ivana, Guttmann 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)

Applicant's or agent's file reference PV/783/PCT	Date of mailing (day/month/year) 15 May 2013 (15-05-2013)
International application No. PCT/CZ2013/000046	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
Applicant ZENTIVA, K.S.	International filing date (day/month/year) 28 March 2013 (28-03-2013)

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 90*bis*.1 and 90*bis*.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 BENITEZ SIERRA, Olga Maria Tel: +49 (0)89 2399-5715
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PV/783/PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/CZ2013/000046	International filing date (day/month/year) 28/03/2013	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/03/2012
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/CZ2013/000046

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D451/00
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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 418 716 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 27 March 1991 (1991-03-27) cited in the application examples	1-10
A	US 2007/027320 A1 (BRANDENBURG JOERG [DE] ET AL) 1 February 2007 (2007-02-01) pages 4 and 5 examples 5 and 6	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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 May 2013

Date of mailing of the international search report

15/05/2013

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:

Wolf, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CZ2013/000046

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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
US 2007027320	A1	01-02-2007	AR 057690 A1 12-12-2007
			AU 2006274012 A1 01-02-2007
			BR P10614062 A2 09-03-2011
			CA 2616222 A1 01-02-2007
			CN 101309920 A 19-11-2008
			DE 102005035112 A1 15-02-2007
			EA 200800324 A1 29-08-2008
			EC SP088138 A 20-02-2008
			EP 1910354 A2 16-04-2008
			IL 188989 A 31-10-2012
			JP 2009507769 A 26-02-2009
			KR 20080032634 A 15-04-2008
			NZ 566039 A 29-07-2011
			US 2007027320 A1 01-02-2007
			US 2010210844 A1 19-08-2010
			WO 2007012626 A2 01-02-2007
			ZA 200711113 A 25-08-2010

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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/CZ2013/000046

International filing date (day/month/year)
28.03.2013

Priority date (day/month/year)
30.03.2012

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D451/00

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

Wolf, Claudia

Telephone No. +49 89 2399-8265



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/CZ2013/000046

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 43b/s.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	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-10</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-10</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V.:

1 Reference is made to the following documents:

D1 EP 0 418 716 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE]; BOEHRINGER
INGELHEIM INT [DE]) 27 March 1991 (1991-03-27) cited in the application

D2 US 2007/027320 A1 (BRANDENBURG JOERG [DE] ET AL) 1 February
2007 (2007-02-01)

2 In the light of the prior art cited in the search report the subject matter claimed appears to be novel and to involve an inventive step (Articles 33(2) and (3) PCT).

3 D1 has been cited by the Applicant as closest prior art and comparative test results are given in the description of the claimed process vis-a-vis the process in D1.

The difference of the presently claimed process for the synthesis of tiotropium bromide to the processes disclosed in D1 is the use of sterically hindered bases selected from the group of alkali salts of branched C₃ to C₅ alkoxides as presently claimed. In D1 metallic sodium is used or sodium hydride or sodium methoxide which is the structurally closest to the sterically hindered alkoxides of the claimed process. In addition in the process as claimed the alkoxides are used in substoichiometric amounts and in D1 sodium methoxide is used in equimolar amount.

D2 discloses in examples 5 and 6 the use of potassium tert. butoxide which is a hindered alkoxide as used in the presently claimed process. However, in D2 the starting compound is not the scopolamine but the hexafluorophosphate of scopolamine and molecular sieves or zeolites are used in addition.

4 The technical problem underlying the present application for inventive step assessment in the light of D1 as closest prior art may be seen in the provision of an alternative process for the production of tiotropium bromide.

The Applicant has provided comparative test results in the description in Table 1. In example 3 sodium methoxide was used according to the process of D1 in equimolar amounts, which is the closest possible prior art process when compared to the claimed process. Examples 6-8 are processes according to the present application using hindered alkoxides in substoichiometric amounts where the desired product is achieved in higher yield with less side products. This effect appears to be non-obvious over D1.

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

International application No.

PCT/CZ2013/000046

D2 discloses hindered alkoxides used in a similar process, however, the process of D2 differs in the starting compounds and in the use of molecular sieves or zeolites from the process as claimed and thus a combination with the technical features known from D1 to arrive at the presently claimed process appears to be non-obvious.

2282

6993

14

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Anita ŠEVČENKOVÁ

Patent Manager

in representation of ZENTIVA K.S.

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 K.S.

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 parágrafo 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,

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in cases 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 or third alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second or third alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first or second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, I (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) intellectual 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 national and/or international arbitration tribunals in all matters concerning the following:

- a) Obtainment of patents, layout-designs of integrated circuits, utility models and industrial designs; the registration of marks and trade slogans; the deposit of commercial names and trade emblems; the obtainment of the declaration and authorization of denominations of origin; renewal, payment of the annuity fees, assignment, license, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of commercialization agreements and licenses of use of the above rights;
- b) Protection of trade secrets;
- c) Obtainment of plant variety protection;
- d) Obtainment of functioning licenses, health registrations and sale licenses and any other petition before the sanitary or administrative authorities;
- e) Actions against protection to the consumers, restrictive commercial practices and competence promotion;

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 o tercer suplente, 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 o segundo o tercer suplente en su caso.

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 enseññas; 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.

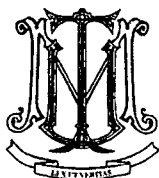
Given and Signed this/Dado y firmado hoy ŠEVČENKOVÁ Anita

in/en PRAGUE, 15.8.2014 / PRAGA / 15.8.2014

Signature/Firma Ševč

ZENTIVA

Zentiva,
U Kabelovny
102 37 Praha 10
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

PCT /CZ2013/000046

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 30.3.2012

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 ESLOVACA Y REPUBLICA CHECA con domicilio en REPÚBLICA CHECA, (en adelante el **CEDENTE**), y por la otra parte, ZENTIVA K.S. sociedad organizada y existente conforme a las leyes de REPÚBLICA CHECA con oficina principal en PRAGA, REPUBLICA CHECA debidamente representada en este acto por ANITA ŠEVČENKOVÁ, domiciliada(o) en PRAGA, REPUBLICA 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 METODO PARA PREPARAR EL ESTER DE ESCOPINA DE DI-(2-TIENIL) ACIDO GLICOLICO, UN INTERMEDIO EN LA SINTESIS DE BROMURO DE TIOTROPIO
PCT / CZ 2013 / 000046

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 30/3/2012.

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.

18

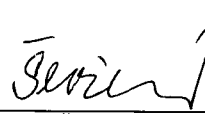


Signed/Firmado el 15 day of/de August two thousand and fourteen (2014)/ in two (2) copies of the same value and content/ en dos (2) ejemplares del mismo tenor y valor.

THE ASSIGNOR/ EL CEDENTE Igor Čerňa Josef Hájíček

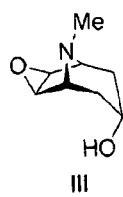
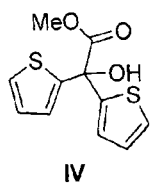
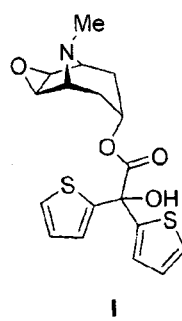
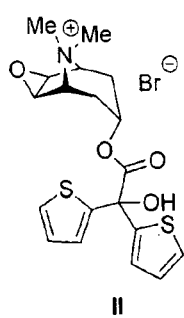
 

THE ASSIGNEE/ EL CESIONARIO Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 10237 Praha 10, CZ

 **ZENTIVA**

Name: Anita Ševčenkova

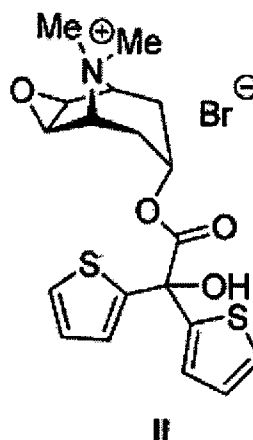
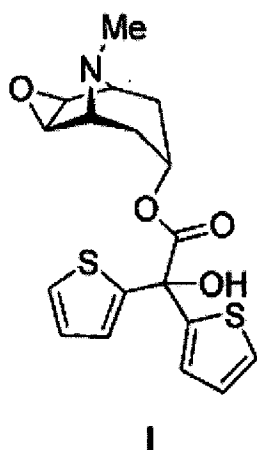
Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Dolní Měcholupy



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

Campo Técnico

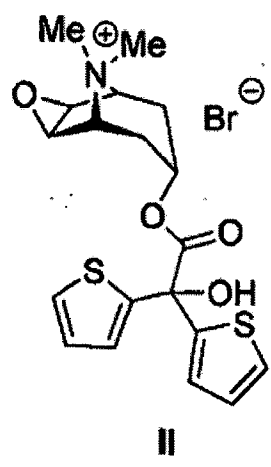
La invención se relaciona con un nuevo método de preparación de ester de escopina de di-(2-tienil) ácido glicólico (en adelante únicamente el ester de escopina) de la fórmula I. El ester de escopina I es un intermediario importante en la síntesis de bromuro de tiotropio, una sustancia con el nombre químico (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 y la estructura II.



Antecedentes

Bromuro de tiotropio (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

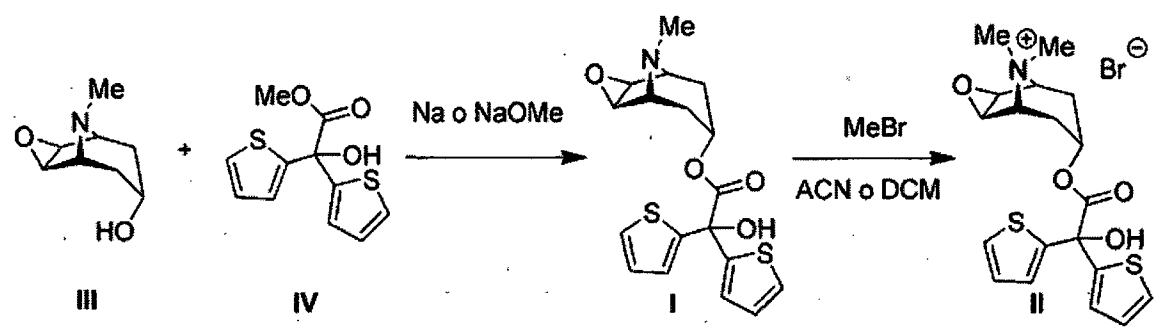
pulmonar obstructiva crónica (COPD) y el asma. La dosis terapéutica de la sustancia activa es en microgramos, en la forma de polvo, el cual es administrado por medio de un dispositivo inhalador.



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 metilo di(2-tienil)glicolato (IV) con escopina (III) en un ambiente fuertemente básico. La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico (tolueno, xileno, o 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 desde 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 a partir de acetonitrilo. Los rendimientos de la síntesis del ester de escopina I varían en el rango de 45% a 70%.

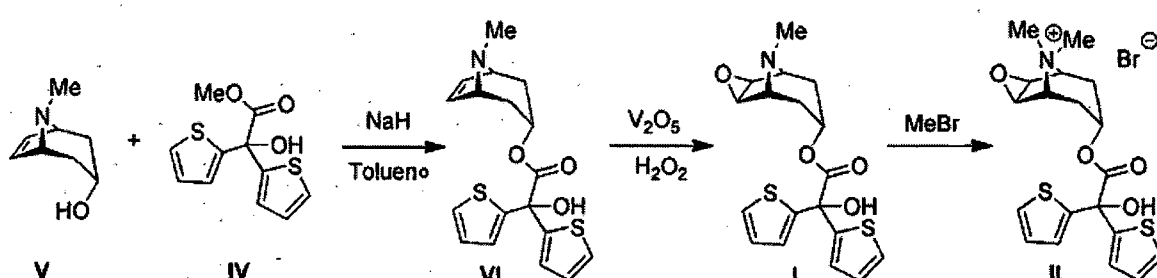
Como se puede ver, los ejemplos mencionados anteriormente que describen la preparación del ester de escopina utilizan condiciones duras que pueden difícilmente ser utilizadas para sintetizar el producto a nivel industrial.

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 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

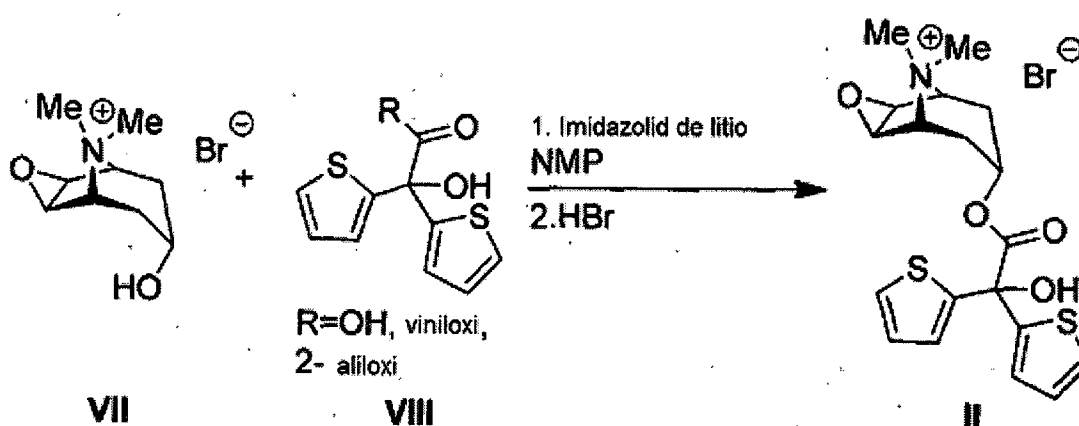


Este empieza con tropenol (V), el cual es utilizado en una reacción con metilo di(2-tienil)glicolato (IV) en la presencia de por lo menos la cantidad estequiométrica de hidruro de sodio (preferiblemente 1.5-2.0 equivalentes por mol de tropenol) a una temperatura de 60-75°C y una presión de 25-30 kPa. El segundo paso es la oxidación del ester de tropenol VI al ester de escopina I con el uso de dióxido de vanadio y peróxido de hidrógeno, y la posterior cuaternización suministra bromuro de triotropio 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 VII en lugar de escopina en la reacción con di(2-tienil) ácido glicólico 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).

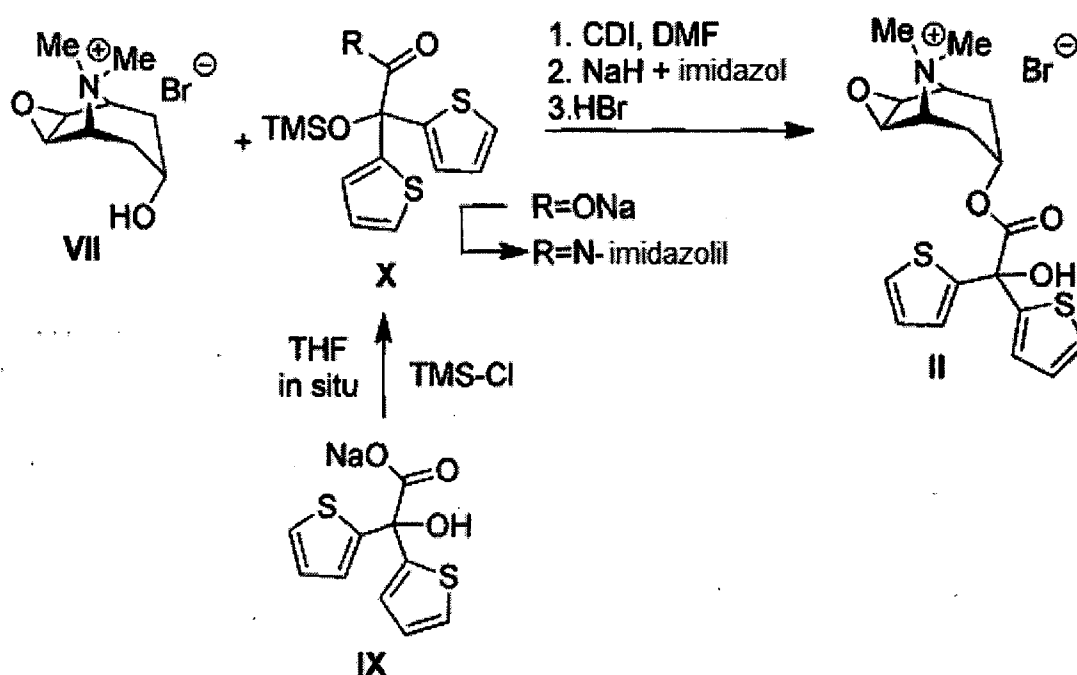
Sin embargo, realizar la (trans)esterificación después de la cuaternización puede no ser muy adecuado desde el punto de vista de impurezas sintéticas producidas durante la (trans)esterificación (escopolina, ester de escopolina y otros), las cuales se pueden remover más eficientemente si se utiliza un orden inverso, específicamente por purificación del ester de escopina después de la transesterificación y posteriormente por cristalización después de la cuaternización. Adicionalmente, la patente no menciona ningún detalle experimental del uso de esta reacción para síntesis de bromuro de tiotropio, incluyendo rendimientos.

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 IX con el grupo trimetilsilil (Esquema 4). Aunque esta es una producción *in situ* del derivado protegido X, esto 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 II.

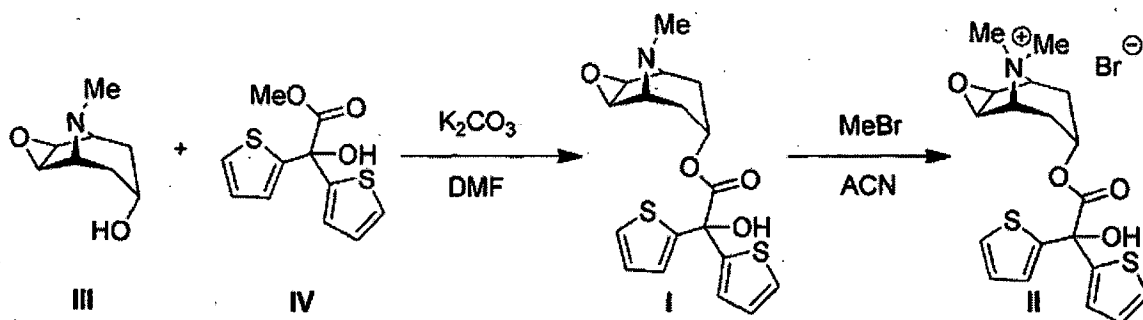
Esquema 4



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 7-10 kPa (Esquema 5). La posterior cuaternización con bromuro de metilo se llevó a cabo

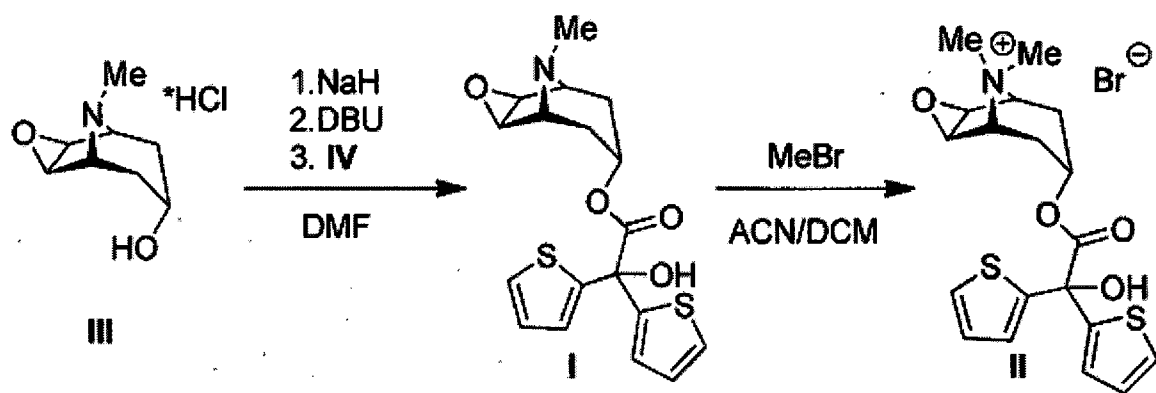
en acetonitrilo a temperatura ambiente. El rendimiento total del bromuro de tiotropio fue 42-61%.

Esquema 5



En la solicitud de patente WO 2009/087419 se utilizó escopina III para la transesterificación de metilo di(2-tienil)glicolato IV en la forma de sal de hidrocloreuro (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 hidrocloreuro de escopina). La posterior cuaternización con bromuro de metilo también se puede llevar a cabo sin aislamiento del ester de escopina II, pero dicho procedimiento suministra el producto resultante en una pureza inadecuada y bajo rendimiento. El rendimiento total es 41 a 50%.

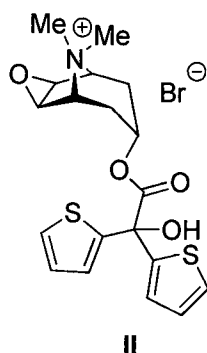
Esquema 6



Este resumen de literatura de patente claramente documenta la necesidad de un método simple, económico y ambientalmente aceptable de síntesis de bromuro de tiotropio, aplicable también en una escala mayor con suficiente control sobre impurezas posiblemente producidas.

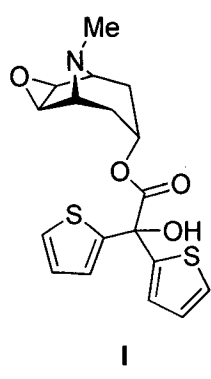
Divulgación de la Invención

La invención suministra un nuevo método eficiente de preparación de ester de escopina II

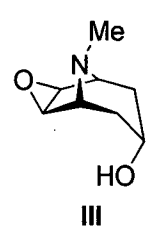
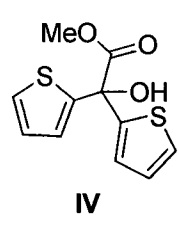


el cual comprende los siguientes pasos:

a) preparación del ester de escopina de fórmula I



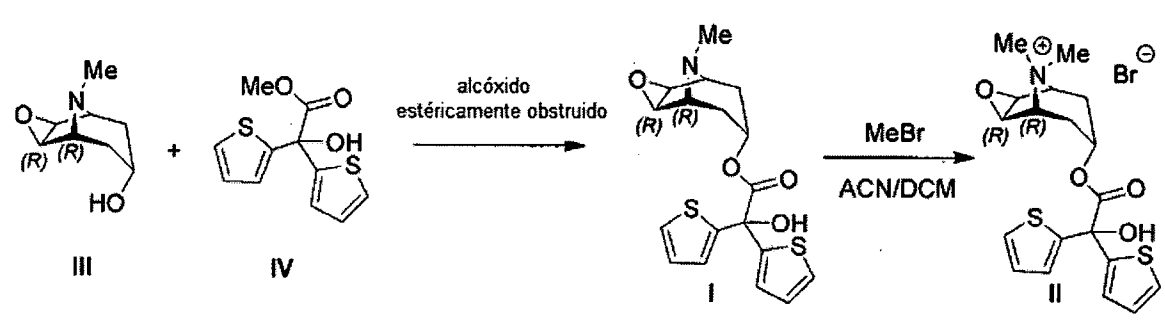
mediante transesterificación de metilo di(2tienil)glicolato de fórmula IV con escopina de fórmula III



- en presencia de una base estéricamente obstruida seleccionada del grupo de sales de álcali de alcóxidos C₃ a C₅ ramificados en un solvente inerte,
- b) aislamiento del ester de escopina de fórmula I, y
 - c) cuaternización del ester de escopina de fórmula I con bromuro de metilo.

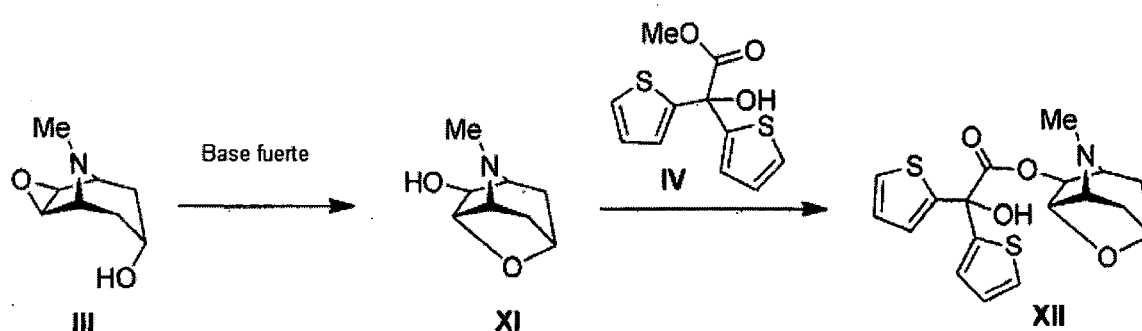
El nuevo método de síntesis de bromuro de tiotropio se muestra en el Esquema 7 a continuación.

Esquema 7



Para la transesterificación, una base estéricamente obstruida se ha seleccionado que en cantidades subestoiquimétricas (0.3-0.7 equivalentes por mol de escopina) probablemente reduce el riesgo de formación de escopolina indeseada XI (observado cuando la escopina se sujetó al efecto de una base fuerte, Esquema 8) y su ester de escopolina derivado XII, un subproducto de la transesterificación.

Esquema 8



La Tabla 1 presenta ejemplos de llevar a cabo la transesterificación bajo diferentes condiciones. Los primeros tres ejemplos de la Tabla 1 son reproducciones de la patente EP0418716. El ejemplo 1 reproduce un ejemplo de la patente EP041876 con el uso de sodio metálico, el cual fue adicionado en partes en una solución agitada de escopina III y el reagente IV en tolueno a 90°C. Después de procesar ácido-básico una mezcla cruda se obtuvo que contenía 81% del ester de escopina y 18% de impurezas derivadas de escopolina (XI y XII). La cristalización a partir de acetonitrilo rindió 50% del producto I con la pureza de 98.75% (analizado por UPLC). La reproducción del experimento de la patente EP0418716 que utiliza otras bases tal como hidruro de sodio, y especialmente metóxido de sodio, el cual sería mucho más aceptable que sodio metálico para la síntesis desde el punto de vista de llevar a cabo la reacción en una escala mayor, mostro que el curso de la reacción no fue muy selectiva e impredecible con una alta

proporción de impurezas de escopolina XI y XII en la mezcla de reacción cruda (66.1% de XI y XII cuando se utiliza NaH; y 58.7% de XI y XII en el caso de utilizar metóxido de sodio, respectivamente, Ejemplos 2, 3).

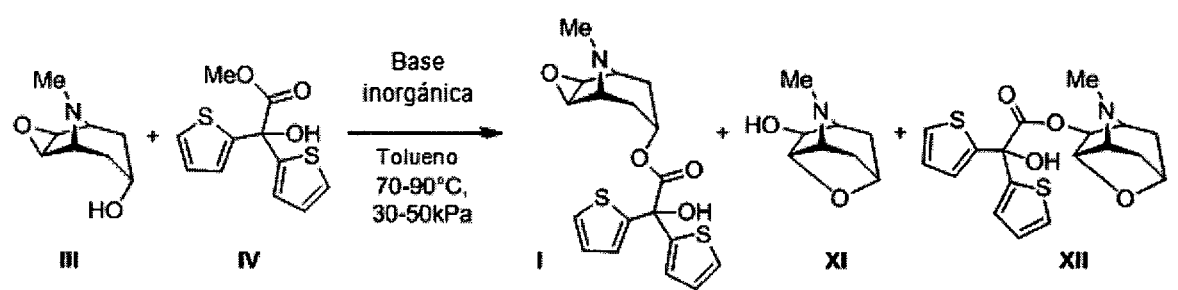
Sería una gran ventaja utilizar una base que estaría disponible, preferiblemente fácil de manejar y segura desde el punto de vista de utilizar en una mayor escala y, al final, suficientemente selectiva. Todas estas condiciones se cumplen mediante el uso de un alcóxido estéricamente obstruido no nucleofílico.

En los ejemplos el uso de tert-butoxido o tert-pentóxido de sodio en las cantidades estequiométricas (Ejemplos 4, 5) resultó en un aumento significativo de selectividad (~51% del producto I y ~42% de las impurezas XI y XII en la mezcla de reacción cruda) en comparación con el uso del metóxido de sodio relacionado (11.6% del producto I y 58.7% de las impurezas XI y XII en la mezcla de reacción cruda, Ejemplo 3).

En experimentos adicionales nos enfocamos en la cantidad del alcóxido estéricamente obstruido utilizado. Se ha encontrado que mediante el uso de una cantidad subestoequiométrica del alcóxido estéricamente obstruido (0.3-0.5 equivalentes por mol de escopina III, tert-butoxido de sodio o potasio, Ejemplos 6 y 7) se pueden lograr valores aceptables de impurezas de escopolina (~25%) mientras que se mantiene cerca del 100% de conversión de la reacción. Adicionalmente, en una modalidad preferida de la reacción con el uso de 0.5 equivalentes de tert-butoxido de sodio (Ejemplo 8) la mezcla cruda contenía 84.7% del ester de escopina I y únicamente 11.4% de las impurezas XI y XII. La cristalización del producto crudo a partir de acetonitrilo suministró 58% del producto I con la pureza de 99.2% (analizado por UPLC).

Así, el uso de una cantidad subestiquiométrica de una base estéricamente obstruida representa una alternativa muy conveniente al método que utiliza sodio metálico (u otras bases mencionadas en la literatura patente, desde el punto de vista de seguridad de proceso y un rendimiento mayor, selectividad de proceso y pureza del producto final I.

Tabla 1



Ejemplo	Base (mol equivalente)	Análisis de la mezcla de reacción cruda (después de procesar) con cromatografía de gas				
		III	IV	I	XI	XII
1	Na(0,36)	<0.5 %	0.85 %	81.0 %	4.1 %	14.0 %
2	NaH(1)	<0.5 %	0.5 %	24.2 %	35.7 %	30.4 %
3	NaOMe(1)	17.8 %	5.3 %	11.6 %	57.3 %	1.4 %
4	t-pentONa(1)	<0.5 %	1.0 %	49.6 %	32.5 %	12.1 %
5	t-BuONa(1)	<0.5 %	0.6 %	53.0 %	41.7 %	1.0 %
6	t-BuOK(0.5)	<0.5 %	0.5 %	72.0 %	18.4 %	5.6 %
7	t-BuONa(0.3)	0.5 %	0.8 %	67.5 %	26.3 %	1.5 %

8	t-BuONa(0.5)	<0.05 %	<0.05 %	84.7 %	5.3 %	6.1 %
---	--------------	---------	---------	--------	-------	-------

El término base estéricamente obstruida significa un alcóxido estéricamente obstruido tal como tert-butóxido, tert-pentóxido, isopropóxido, o benzóxido, en la forma de una sal con un metal alcali. En una modalidad preferida, se utiliza la sal de sodio o potasio de tert-butóxido o tert-pentóxido, especialmente tert-butóxido.

La transesterificación se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte tal como hidrocarburos aromáticos o éteres cíclicos, especialmente tolueno o tetrahidrofuran, o sus mezclas.

1-1.05 equivalentes de metilo di(2-tienil)glicolato IV por mol de escopina III se utilizan para la reacción, en una modalidad preferida se utiliza 1 equivalente de IV.

La reacción se lleva a cabo mediante la adición lenta de la base a una solución agitada de los compuestos de inicio III y IV en un solvente adecuado. La base se adiciona al agregar una solución de la base en un solvente adecuado en forma de gota; preferiblemente se utiliza una solución 2M de tert-butóxido de sodio en tetrahidrofuran o en tolueno. La adición de la base se lleva a cabo a una temperatura de 50 a 90°C, preferiblemente a la temperatura de 70°C y una tasa de 7-8 g/30 min.

La reacción como tal se lleva a cabo en el rango de temperatura de 80 a 130°C, preferiblemente a 90°C y una presión en el rango de 50 kPa a 30 kPa, bajo remoción ocasional de metanos de la mezcla de reacción por destilación, por 3-6 horas, preferiblemente por 4 horas.

El término aislamiento en el paso b se refiere al mezclado de la mezcla de reacción, después de la posible dilución con un solvente de extracción, a una solución acuosa enfriada de un ácido inorgánico; en una modalidad preferida se

utiliza ácido. Al agitar la fase acuosa ácida con el solvente de extracción la sal del ester de escopina I se libera de la mayoría de impurezas orgánicas (residuos sin reaccionar de los compuestos iniciales, escopolina). Diclorometano es un solvente de extracción adecuado.

La capa acuosa que contiene la sal del ester de escopina I se alcaliza con una base adecuada a un pH en el rango de 7-9, preferiblemente 8-9; preferiblemente, se utiliza una solución acuosa de carbonato de sodio como la base. El producto posteriormente se extrae con un solvente de extracción, diclorometano es preferiblemente utilizado como el solvente.

De esta forma, el producto ester de escopina I se obtiene en la pureza de 80.0-85.0% (determinado por cromatografía de gas), preferiblemente en una pureza mayor a 80% (determinado por cromatografía de gas).

La cristalización del producto crudo así obtenido se lleva a cabo en un solvente adecuado, acetonitrilo o tolueno y sus mezclas, preferiblemente acetonitrilo. La cristalización se lleva a cabo a partir de una solución del ester de escopina I en acetonitrilo a -5°C a -50°C, preferiblemente de -10 a -40°C. El producto cristalino es asilado y secado a la presión normal o *in vacuo* a temperaturas en el rango de temperatura ambiente a 50°C.

El producto I se aísla en la pureza de 98.5% a 99.5%, preferiblemente en pureza mayor a 99.0%.

El segundo paso de síntesis de bromuro de tiotropio II es la cuaternización del ester de escopina I con bromuro de metilo, el cual se lleva a cabo análogamente al procedimiento descrito en la patente básica EP0418714.

Ejemplos

Las temperaturas de fusión se midieron utilizando bloque Kofler.

Método para analizar la mezcla de reacción cruda mediante cromatografía de gas

Se aplicó cromatografía de gas (2.2.28) con inyección directa y detección FI:

Condiciones cromatográficas:

Columna capilar: Rtx-1 (30m, 0.25 mm ID, 0.25 μ m df) o equivalente

Programa de temperatura: 60°C (0 min), gradiente 15°C/min a 105°C (0 min), gradiente 5°C/min a 135°C (0 min), gradiente 20°C/min a 245°C (0 min), gradiente 5°C/min a 280°C (0 min), gradiente 20°C/min a 320°C (8 min)

Gas portador: helio para cromatografía R; 40 cm/s, flujo constante

Inyección: 1 μ l

Inyector: 250°C, proporción de separación 10:1

Detector: FID, 330°C

Preparación de soluciones:

Muestra en blanco: 1 ml de diclorometano se transfirió en una ampolleta GC de 2ml y la ampolleta se cerró.

Muestra probada: La cantidad de 10 mg de la sustancia probada se disolvió en 1 ml de diclorometano en una ampolleta GC de 2ml y la ampolleta se cerró.

Tiempos de retención aproximados:

Escopolina	6.6 min
Escopina	7.2 min
Methyl (di-2-thienyl)glycolate	12.9 min
Ester de escopolina	18.5 min
Ester de ecopina	18.8 min

Evaluación:

Los contenidos de impurezas individuales expresados en % se evaluaron utilizando el método de normalización interna de áreas pico de acuerdo con la fórmula:

$$x = \frac{A_x}{\sum_{i=1}^n A_i} \times 100$$

, en donde

A_x área del pico de impureza en el cromatograma de la muestra de la sustancia probada.

$\sum_{i=1}^n A$ sumatoria de las áreas de todos los picos en el cromatograma de la muestra de la sustancia probada, excepto el pico de solvente

Método de análisis UPLC del ester de escopina I

Fase móvil:

A: Fosfato de hidrógeno de potasio 0.01 M, 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 disolvió en un solvente de acetonitrilo-agua (1+1). Se puso en un baño ultrasónico por 1 min y, después del enfriamiento a la temperatura de laboratorio, se diluyó a 25.0 ml con el mismo solvente.

Preparación del ester de escopina I

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia que reproduce el método de la patente EP0418716)

1.0 g (6.44 mmol) de escopina y 1.64 g de metilo di(2-tienil)glicolato (1 equivalente, 6.44 mmol) se pesaron en un frasco y la mezcla se disolvió en 5 ml de tolueno a 90°C. 53 mg de sodio (0.36 equivalentes, 2.32 mmol) se adicionaron en partes a la solución de la mezcla de reacción agitada a 90°C en el curso de 10 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agito adicionalmente a 90°C y a una presión de 30-10 kPa por 5 h, el metanol se removió ocasionalmente por destilación. La mezcla de reacción se adicionó posteriormente a una mezcla de hielo y 2M HCl. La fase ácida se separó, alcalizó con 2M Na₂CO₃ y la base libre del ester de escopina I se extrajo con diclorometano. Después de secar con Na₂SO₄ el diclorometano se evaporó a presión reducida. La mezcla cruda (1.84 g) contenía 81.0% del ester de escopina I, 4.1% de escopolina XI y 14.0% de ester de escopolina XII (analizado por cromatografía de gas). La mezcla de reacción

cruda se disolvió en condición caliente en acetonitrilo (20 ml), se filtró, se concentró al volumen de 10 ml, se enfrió a -32°C y se dejó a esta temperatura sin agitarse por 20 h. El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo enfriado y se secó libremente a temperatura ambiente por 22 horas y luego en un secador de vacío a temperatura ambiente por 3 h. 1.23 g de cristales beige del ester de escopina I se obtuvieron en la pureza de 98.75% (analizado por UPLC) y el rendimiento de 50%.

Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia que reproduce el método de la patente EP0418716)

0.50 g (3.22 mmol) de escopina y 0.82 g de metilo di(2-tienil)glicolato (1 equivalente, 3.22 mmol) se pesaron en un frasco y la mezcla se disolvió en 2.5 ml de tolueno a 70°C . Una suspensión de hidruro de sodio (0.13 g, 60% de dispersión de NaH en aceite mineral, 1 equivalente, 3.22 mmol) en tolueno (2.5 ml) se adicionó en forma de gota a la solución de la mezcla de reacción agitada a 70°C y bajo atmósfera de argón inerte durante 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agito adicionalmente a 90°C y a una presión de 40-30 kPa por 4 h, s removi6 metanol ocasionalmente por destilaci6n. La mezcla de reacci6n se adicion6 posteriormente a una mezcla de hielo y 2M HCl. La fase ac6dica se separ6, alcaliz6 con 2M Na_2CO_3 y la base libre de ester de escopina I se extrajo con diclorometano. Despu6s de secado con Na_2SO_4 el diclorometano se evapor6 a presi6n reducida. La mezcla cruda (1.01 g) contenía 24.2% del ester de escopina I, 35.7% de escopolina XI y 30.4% de ester de escopolina XII (analizado por cromatografía de gas). La mezcla de reacci6n cruda se disolvi6 en condici6n caliente en acetonitrilo, se filtr6, se enfri6 a -32°C y se dej6 sin agitar a esta

temperatura por 24 h. El producto cristalizado se filtro, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo enfriado y se secó en un secador en vacío a temperatura ambiente por 20 horas. 0.26 g del ester de escopina I se obtuvieron en la pureza de 98.71% (analizado con UPLC) y el rendimiento de 21%.

Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia que reproduce el método de la patente EP0418716)

0.50 g (3.22 mmol) de escopina y 0.82 g de metilo di(2-tienil)glicolato (1 equivalente, 3.22 mmol) se pesaron en un frasco y la mezcla se disolvió en 4 ml de tolueno a 70°C. 174 g de metóxido de sodio (1 equivalente, 3.22 mmol) se adicionaron gradualmente en partes a la solución de la mezcla de reacción agitada a 90°C en el curso de 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agito adicionalmente a 90°C y a una presión de 30-10 kPa por 5 h, se removió metanol ocasionalmente por destilación. La mezcla de reacción se adicionó posteriormente a una mezcla de hielo y 2M HCl. La fase acídica se separó, se alcalizó con 2M Na₂CO₃ y la base libre de ester de escopina I se extrajo con diclorometano. Después de secado con Na₂SO₄ el diclorometano se evaporó a presión reducida. La mezcla cruda (0.18 g) contenía 11.6% del ester de escopina I, 57.3% de escopolina XI y 1.4% de ester de escopolina XII (analizado por cromatografía de gas).

Ejemplo 4

0.50 g (3.22 mmol) de escopina y 0.82 g de metilo di(2-tienil)glicolato (1 equivalente, 3.22 mmol) se pesaron en un frasco y la mezcla se disolvió en 3 ml de tolueno a 70°C. Una solución de tert-pentóxido (0.37 g, 1 equivalente, 3.22

mmol) en tolueno (6 ml) se adicionó en forma de gota a la solución de la mezcla de reacción agitada a 70°C bajo atmósfera de argón inerte durante 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agito adicionalmente a 70°C y a una presión de 40-30 kPa por 4.5 h, se removió metanol ocasionalmente por destilación. La mezcla de reacción se adicionó posteriormente a una mezcla de hielo y 2M HCl. La fase ácida se separó, se alcalizó con 2M Na₂CO₃ y la base libre de ester de escopina I se extrajo con diclorometano. Después de secado con Na₂SO₄ el diclorometano se evaporó a presión reducida. La mezcla cruda (0.80 g) contenía 49.6% del ester de escopina I, 32.5% de escopolina XI y 12.1% de ester de escopolina XII (analizado por cromatografía de gas). La mezcla de reacción cruda se disolvió en condición caliente en acetonitrilo, se filtró, se enfrió a -32°C y se dejó sin agitar a esta temperatura por 48 h. El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo enfriado y se secó en un secador en vacío a temperatura ambiente por 20 horas. 0.30 g del ester de escopina I se obtuvieron en la pureza de 98.75% (analizado con UPLC), punto de fusión 149.2-150.3°C, con el rendimiento de 25%.

Ejemplo 5

0.50 g (3.22 mmol) de escopina y 0.82 g de metilo di(2-tienil)glicolato (1 equivalente, 3.22 mmol) se pesaron en un frasco y la mezcla se disolvió en 3 ml de tolueno a 70°C. Una solución de tert-butoxido de sodio (0.32 g, 1 equivalente, 3.22 mmol) en tolueno (6 ml) se adicionó en forma de gota a la solución de la mezcla de reacción agitada a 70°C bajo atmósfera de argón inerte durante 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90°C y a una presión de 40-30 kPa por 4.5 h, se removió metanol ocasionalmente por

destilación. La mezcla de reacción se adicionó posteriormente a una mezcla de hielo y 2M HCl. La fase ácida se separó, se alcalizó con 2M Na₂CO₃ y la base libre de ester de escopina I se extrajo con diclorometano. Después de secado con Na₂SO₄ el diclorometano se evaporó a presión reducida. La mezcla cruda (0.59 g) contenía 53.0% del ester de escopina I, 41.7% de escopolina XI y 1.0% de ester de escopolina XII (analizado por cromatografía de gas). La mezcla de reacción cruda se disolvió en acetonitrilo, y se enfrió a -10°C. El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo enfriado y se secó en un secador en vacío a temperatura ambiente por 20 horas. 0.23 g del ester de escopina I se obtuvieron en la pureza de 99.08% (analizado con UPLC), punto de fusión 150.2-150.4°C, con el rendimiento de 19%.

Ejemplo 6

0.50 g (3.22 mmol) de escopina y 0.82 g de metilo di(2-tienil)glicolato (1 equivalente, 3.22 mmol) se pesaron en un frasco y la mezcla se disolvió en 3 ml de tolueno a 70°C. Una solución de tert-butóxido de potasio (0.18 g, 0.5 equivalentes, 1.61 mmol) en tolueno (3 ml) se adicionó en forma de gota a la solución de la mezcla de reacción agitada a 70°C bajo atmósfera de argón inerte durante 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90°C y a una presión de 40-30 kPa por 4 h, se removió metanol ocasionalmente por destilación, y al final la solución se concentró al destilar tolueno fuera, y se diluyó con diclorometano (10 ml). La solución se adicionó posteriormente a una mezcla de hielo y 2M HCl. La fase ácida se separó, se alcalizó con 2M Na₂CO₃ y la base libre del ester de escopina I se extrajo con diclorometano. Después de secado con Na₂SO₄ el diclorometano se evaporó a

presión reducida. La mezcla cruda (0.82 g) contenía 72.0% del ester de escopina I, 18.4% de escopolina XI y 5.6% de ester de escopolina XII (analizado por cromatografía de gas). La mezcla de reacción cruda se disolvió en acetonitrilo, y se enfrió a -10°C . El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo enfriado y se secó en un secador en vacío a 45°C por cinco horas. Se obtuvieron 0.50 g del ester de escopina I, punto de fusión $149.5-150.9^{\circ}\text{C}$, con el rendimiento de 41%.

Ejemplo 7

0.50 g (3.22 mmol) de escopina y 0.82 g de metilo di(2-tienil)glicolato (1 equivalente, 3.22 mmol) se pesaron en un frasco y la mezcla se disolvió en 3 ml de tolueno a 70°C . Una solución de tert-butoxido de sodio (0.09 g, 0.3 equivalentes, 0.97 mmol) en tolueno (3 ml) se adicionó en forma de gota a la solución de la mezcla de reacción agitada a 70°C bajo atmósfera de argón inerte durante 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90°C y a una presión de 40-30 kPa por 4 h, se removi6 metanol ocasionalmente por destilación, y se diluy6 con diclorometano (10 ml). La solución se adicion6 posteriormente a una mezcla de hielo y 2M HCl. La fase acídica se separ6, se alcaliz6 con 2M Na_2CO_3 y la base libre del ester de escopina I se extrajo con diclorometano. Después de secado con Na_2SO_4 el diclorometano se evapor6 a presión reducida. La mezcla cruda (0.84 g) contenía 67.5% del ester de escopina I, 26.3% de escopolina XI y 1.5% de ester de escopolina XII (analizado por cromatografía de gas). La mezcla de reacción cruda se disolvió en acetonitrilo, y se enfrió a -10°C . El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo enfriado y se secó en un secador en vacío a 45°C por cinco

horas. Se obtuvieron 0.41 g del ester de escopina I, punto de fusión 150.3-151.0°C, con el rendimiento de 33%.

Ejemplo 8

19.9 g (128.4 mmol) de escopina y 32.7 g de metilo di(2-tienil)glicolato (1 equivalente, 128.4 mmol) se pesaron en un frasco y la mezcla se disolvió a 70°C en 120 ml de tolueno. Una solución 2M de tert-butoxido de sodio en tetrahidrofuran (32.1 g, 0.5 equivalentes, 64.2 mmol) se adicionó en forma de gota a la solución de la mezcla de reacción agitada a 70°C bajo atmósfera de argón inerte durante 25 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90°C y a una presión de 50 kPa por 4 horas, se removió metanol ocasionalmente por destilación, al final, la solución se concentró a 55 ml al destilar tolueno fuera a una presión de 30 kPa, y se diluyó con diclorometano (400 ml). Luego, la solución se adicionó a una mezcla de 200 g de hielo y 300 ml de 1M HCl. La fase ácida se separó, se alcalizó con 2M Na₂CO₃ y la base libre del ester de escopina I se extrajo con diclorometano (3x 500 ml cada uno). Después de secado con Na₂SO₄ el diclorometano se evaporó a presión reducida. La mezcla cruda (37.2 g) contenía 84.7% del ester de escopina I, 5.3% de escopolina XI y 6.1% de ester de escopolina XII (analizado por cromatografía de gas). La mezcla de reacción cruda se disolvió en acetonitrilo (120 ml) y se enfrió a -10°C. El producto cristalizado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo enfriado (30 ml) y se secó en un secador en vacío a una temperatura de 45°C por cinco horas. Se obtuvieron 28.1 g del ester de escopina I en la pureza de 99.2% (analizado por cromatografía de gas), punto de fusión 150.2-151.3°C, y en el rendimiento de 58%.

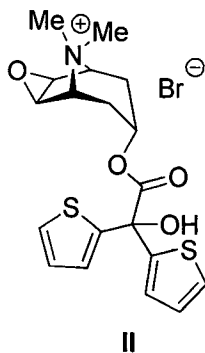
Cuaternización del ester de escopina I con bromuro de metilo

Ejemplo 9 (Ejemplo de referencia que reproduce 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 posteriormente 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 UPLC de 99.74%. El contenido de solventes (medido por cromatografía de gas): diclorometano 67000 ppm, acetonitrilo 4300 ppm.

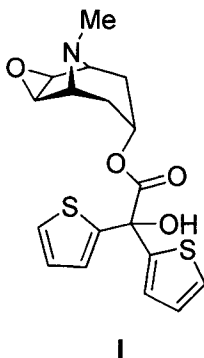
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar bromuro de tiotropio de fórmula II

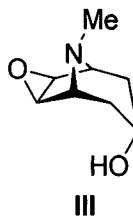
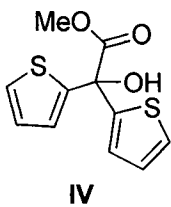


caracterizado porque comprende los siguientes pasos:

- a) preparación del ester de escopina de fórmula I



mediante transesterificación de metilo di(2tienil)glicolato de fórmula IV con escopina de fórmula III



en presencia de una base estéricamente obstruida seleccionada del grupo de sales de álcali de alcóxidos C₃ a C₅ ramificados en un solvente inerte,

- b) aislamiento del ester de escopina de fórmula I, y
- c) cuaternización del ester de escopina de fórmula I con bromuro de metilo.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la base estéricamente obstruida se selecciona del grupo de sales de sodio o potasio de tert-butóxido, tert-pentóxido, e isopropóxido.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la base estéricamente obstruida es la sal de sodio o potasio de tert-butóxido o tert-pentóxido.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la base estéricamente obstruida se utiliza en el rango de 0.3 a 0.7 equivalentes relacionados con escopina.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza tolueno, tetrahidrofuran o sus mezclas como el solvente inerte.
6. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la transesterificación se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 80 a 130°C.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque la transesterificación se lleva a cabo a una presión en el rango de 50 kPa a 30 kPa, el metanol formado se remueve simultáneamente por destilación.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el aislamiento en el paso (b) comprende mezclar la mezcla de reacción del paso (a),

opcionalmente después de la dilución con un solvente de extracción, en una solución acuosa de un ácido inorgánico, la extracción de la fase acuosa con un solvente de extracción, la alcalización de la fase acuosa con una base inorgánica a un pH en el rango de 7 a 9, la extracción del producto con un solvente de extracción y, después de la concentración, la cristalización del ester de escopina crudo de fórmula 1 del solvente de cristalización.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el diclorometano se utiliza como el agente de extracción.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el solvente de cristalización es acetonitrilo o tolueno o sus mezclas.

RESUMEN

La invención se relaciona con un método de preparación de bromuro de tiotropio de fórmula II, que comprende los siguientes pasos: a) preparación del ester de escopina de fórmula I mediante transesterificación de metilo di(2tienil)glicolato de fórmula IV con escopina de fórmula III en la presencia de una cantidad subestoiquiométrica de una base estéricamente obstruida seleccionada del grupo de sales de álcali de alcóxidos C3 a C5 ramificados en un solvente inerte, b) aislamiento del ester de escopina de fórmula I, y c) cuaternización del ester de escopina de fórmula I con bromuro de metilo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

47

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0095217

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
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. 14-196748- -00000-0000

Fecha: 2014-09-05 16:50:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

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. 14-196748- -00000-0000

ONES

49

Fecha: 2014-09-05 16:50:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

86/00

PATENTE DE INVENCION ☐

MOI

☐	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 ☐