

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 077713 00

Publicación: 03/07/2003 00:00:00
Fecha (MD): 2003-07-03 15:16:43
Tratado: 013 PCT-PATENT 179 FASE NCI 401 PRESENTAC
Dependencia: 8000 DIVISION DE MARCAS CREATIVAS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
② SOLICITANTE (71)	Nombre: AGENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH Dirección: Brüningstrasse 50 65929 Frankfurt, Alemania Nacionalidad o Dominio: Frankfurt, Alemania Lugar de Constitución: Alemania Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO Dirección: Cra. 11A No. 94-76- Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail: _____	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.878.023 TP 5903	
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre: EDER, Claudia Dirección: Flörshelmer Strasse 7, Nacionalidad o Dominio: 65719 Hofheim, Alemania		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP02/01915 Fecha Febrero 23 de 2002 Publicación Internacional No. WO 02/072089 A2 y Fecha Septiembre 19 de 2002 Publicación Internacional No. WO 02/072089 A3			
⑥ Título (54) "USO DE DIOXIDO DE TILOTIN Y SUS DERIVADOS PARA LA MANUFACTURA DE UN MEDICAMENTO, Y UN PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION".			
⑦ Clasificación Internacional (51) A61K 31/407; A61P 25/00			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen Europa	(32) Fecha Marzo 9, 2001	(31) Número de Solicitud 01 105959,9
⑨ Comprobante de pago No. 60,658 Fecha Agosto 27, 2003			

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

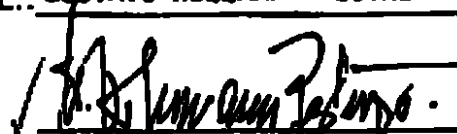
ANEXOS

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: 

C.C. 2.878.023 B/15.T.P 5903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
su correspondiente dirección, código postal y domicilio:**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
KIRZ, Michael	Ertenweg 7,	65719 Hofheim, Alemania
WINK, Joachim	Magdeburger Strasse 14,	63322 Rödermark, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia del formulario de solicitud PCT (Formulario PCT/RO/101).

Otros anexos que se acompañan a la solicitud 5-1964

Radicación : 00077713 00300000 Folios: 04
Fecha (AMB): 2003-09-05 15:16:43
Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Sección: 2504 DIVISION DE CUERPOS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 40,638
FECHA : AGOSTO 27 DE 2003

CONSIGNACION

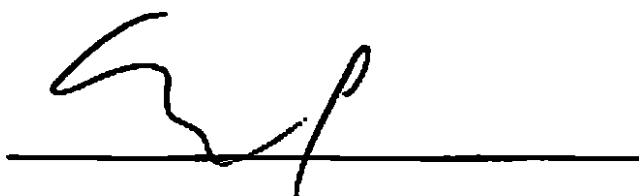
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
DESTINADO WILLIAM	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	16345280	27/06/2003	3,585,000.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUD	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

SUM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



Solicitud de patente
P.E.T.
Ref: 55055

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

G. HOLLMANN RESTREP
ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

Company's
Domestic

located in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

located in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, secure and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public office or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; custody and nullity actions; recovery actions, actions arising from infringement and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, motions or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; in any laws, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary 'legal' faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of reviving, declining, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt..am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi) Signature(s)
- Prokurist -

To/Para:

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obteniendo a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

numero(s) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado en Bogotá, República de Colombia, en la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para tratar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus trasposes, privilegios, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, recibir, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualquier clase; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, tribunal, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de custodia y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de compensación de daños; demandas resciso y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, los (los) facultamos para que, en nombre, formular descripciones, modificaciones, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, recursos y claims; en cualquier ley, cuota y lien que se establezca por la ley; para que renuncie o abandone derechos o derechos en proceso de ser otorgados, para que reciba todo tipo de documentos y garantías; para que emita las respectivas releases y, en general, para que tome las medidas necesarias para la protección de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades legales necesarias, y por este documento damos fe de lo declarado; y todo y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de revocar, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany
in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in
Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOLICITANTES

El infrascripto Consul certifica que la(s) firma(s) antecede(s) y dice(n)

en(su) autenticidad; que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que d(icha) compañía existe y está organizada en

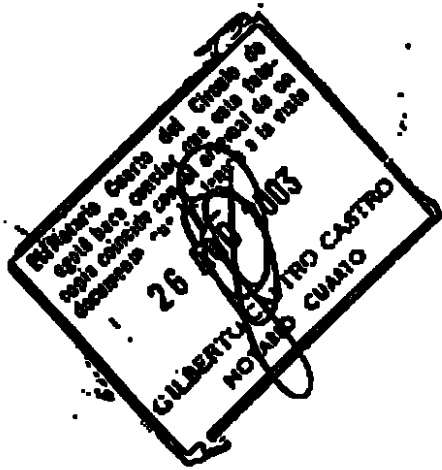
conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de

de 19



It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute v r
mit anerkannten Unterschriften
ten der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me -
have signed this document.

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is
confirmed, that the person
mentioned sub 1. according
to the Commercial Register
which has been inspected
by the Notary Public today
as Prokurist is entitled
to jointly with an other
authorized person sign for
and represent in legally
binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt,
daß die zu 1. genannte
Person laut Eintragung im
Handelsregister, das vom
Notar heute eingesehen
wurde, als Prokurist mit
einem anderen Zeichnungsbe-
rechtigten zeichnungs- und
vertretungsberechtigt ist
für die

Aventia Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned
sub 2. is authorized accord-
ing to the Authorization
of June 2, 1997 to act as
proxy and to represent
said company in legally
binding manner together
with an other authorized
person of this company.

und der zu 2. Genannte
aufgrund der vorliegenden
Handlungsvollmacht vom
2. Juni 1997 handlungsbevollmäch-
tigt und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsberechtig-
ten der Firma . zur Ver-
tretung dieser Firma berech-
tigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000

Notary Public
Notar

Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,--

Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO

Gebühr § 150 i KostO

16% Mehrwertsteuer

DM 20,--

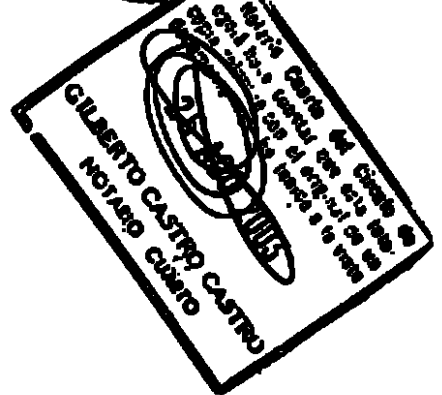
DM 20,--

DM 6,40

DM 46,40

=====

Notar



(Dr. Markus Jacobi) signature (s)
- Prokurist - Firma(s)

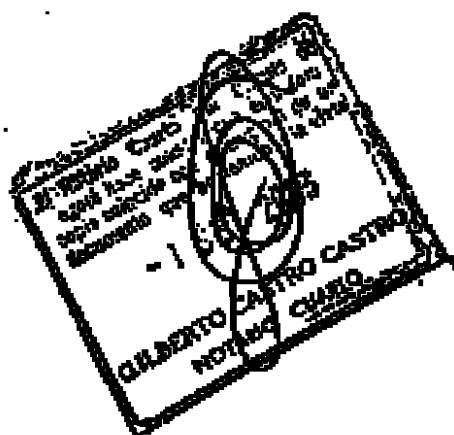
(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
 Notars Dr. Hans Christian Reil
 und die Echtheit seiner amtlichen Dienst-
 stempel ist hiermit bestätigt.
 Zugewandt wird dem am 1. 11. 1944 der Vor-
 stand des Landgerichts in Ansehung
 obiger Angelegenheit.

Ergebenst an: Herrn, den 1. 11. 1944
 DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS
 in Vertretung



Schütz.





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-6963050 • Fax: 49-69-5983080

1139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

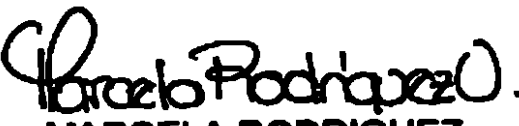
CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

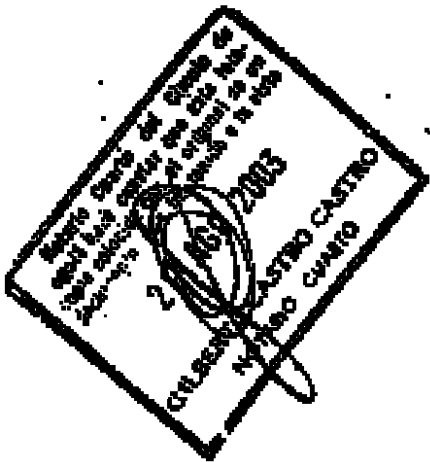
Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre.
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

R. C. 229
7357
R. C. 229
CUBANA HAY QUE VER
ALGUNOS DE LOS
PAGOS DE LOS



RECEIVED
DEPARTAMENTO DEL TEXTO

2000 MAY 21 AM 20

M. J. C. 229

OFICE DE RELACIONES
EXTERIORES

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparezcan anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

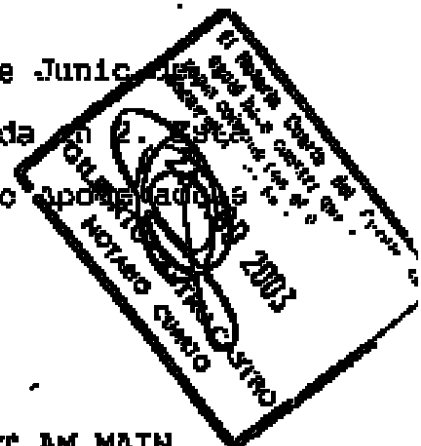
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

----- (continúa en la 2ª página) -----



Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos	DM 20,--
Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos	DM 20,--
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	DM 6,40
Total	DM 46,40

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

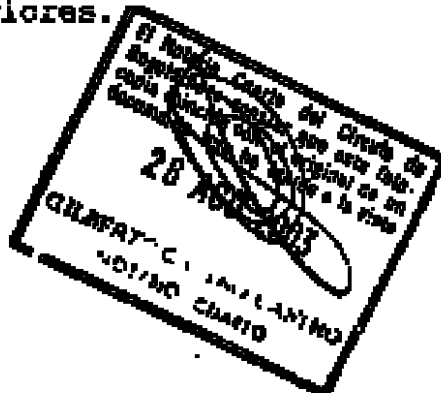
Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.



Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2432 Minjusticia

NO SE ASOME
RESPONSABLE DEL TEXTO

2300 - MAR 23 1968

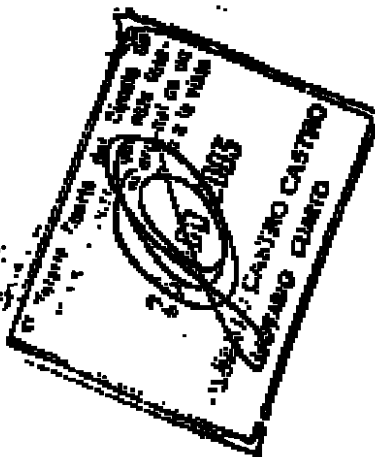
OFICE DE LEGAL TRAMITES
GOBIERNO FEDERAL

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

2300 - MAR 23 1968

OFICE DE LEGAL TRAMITES
GOBIERNO FEDERAL

2300 - MAR 23 1968



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/072089 A2

(51) International Patent Classification: A61K 31/407
A61P 25/00

(21) International Application Number: PCT/EP02/01915

(22) International Filing Date: 23 February 2002 (23.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01105430.9 9 March 2001 (09.03.2001) EP

(71) Applicant: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
(EMPH) (DE); Brüningstrasse 30, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Inventors: EDER, Christof; Heisenbergstrasse 7, 65719
Heidelberg (DE); KURZ, Rüdiger; Heisenberg 7, 65719
Heidelberg (DE); WINK, Joachim; Maudslucher Strasse
14, 61223 Sankt Leonhard (DE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, HK, HN, HU,
ID, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TH, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (CH, CN,
KE, LS, MW, MZ, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BK, BF, CF, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI,
SN, TD, TG).

Published:
— without international search report and as to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide
Notes to Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: USE OF THIOALANINE DIOXIDE AND ITS DERIVATIVES IN THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT, AND
A PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF

(57) Abstract: Use of thioalanine dioxide and its derivatives in the manufacture of a medicament, and a process for the preparation
thereof. The present invention relates to the use of thioalanine dioxide and its derivatives in the manufacture of a medicament for the
treatment of CNS disorders, to a process for the production thereof by fermentation of the microorganism *Neurospora* species ST
100692, DSM 17834, and to the microorganism *Neurospora* species ST 100692, DSM 17834.



WO 02/072089 A2

Description

Use of thiolutin dioxide and its derivatives in the manufacture of a medicament, and a process for the preparation thereof.

The present invention relates to the use of thiolutin dioxide and its derivatives in the manufacture of a medicament for the treatment of CNS disorders, to a process for the production thereof by fermentation of the microorganism *Nocardopsis* species ST 100692, DSM 13834, and to the micro-organism *Nocardopsis* species ST 100692, DSM 13834.

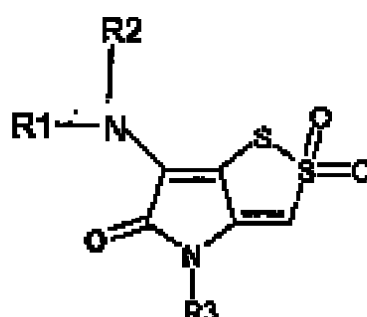
Thiolutin is a known natural compound which is available commercially (Apln Chemicals, UK; CMS Speciality Chemicals, UK; Ubichem plc, UK). Thiolutin dioxide is also a known compound. One known process for the preparation of thiolutin dioxide is by oxidation of thiolutin with m-chloroperbenzoic acid (Yield 30 %) as described in Schachiner et al., J. Heterocycl. Chem., 1999, 161-175.

Thiolutin dioxide has previously been described as having medicinal properties. WO 99/12543 describes the use of thiolutin dioxide as an antineoplastic agent and WO 96/32396 describes the use of thiolutin dioxide as an antibacterial and antifungal agent.

It has now surprisingly been found that thiolutin dioxide is an effective inhibitor of neurolysin. Neurolysin belongs to the family of zinc-containing metalloproteases. It plays a likely role in the physiological inactivation of neurotensin, an endogenous antipsychotic agent. Thiolutin dioxide inhibits the neurotensin inactivation of neurolysin and is therefore useful in the treatment of neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's. Thiolutin dioxide is also selective in that it does not block other zinc-containing metalloproteases such as enkephalinase or angiotensin converting enzymes.

It has now also been found that the microorganism *Nocardopsis* species ST 100692, DSM 13834, is able to form thiolutin dioxide in relatively high yield.

The present invention accordingly relates to the use of a compound of formula I



wherein

R1, R2 and R3 are independently selected from: H, alkyl, and acyl, and physiologically tolerated salts thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of CNS disorders.

Preference is given to compounds of formula I in which R1 is acyl, R2 is H and/or R3 is alkyl; and the physiologically tolerated salts thereof.

The acyl radicals in the compounds of formula I may have 2 to 10 carbon atoms, preferably 2 to 6 carbon atoms and can be straight-chain or branched, saturated or unsaturated once or twice.

An acyl radical with 2 carbon atoms means, for example, an acetyl radical.

Examples of saturated, unbranched acyl radicals are an acetic acid residue, propionic acid residue, butyric acid residue, valeric acid residue, caproic acid residue, enanthic acid residue, caprylic acid residue, pelargonic acid residue and capric acid.

Examples of unbranched acyl residues which are unsaturated once are an acrylic acid residue and crotonic acid residue.

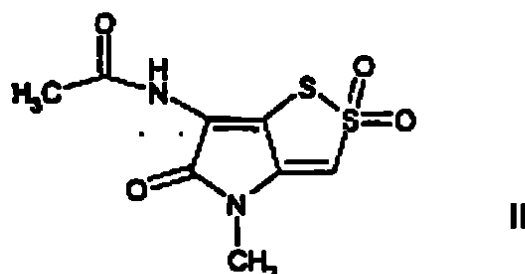
An example of an unbranched acyl radical which is unsaturated twice is a sorbic acid residue.

The alkyl radicals in the compounds of formula I may have from 1 to 6 carbon atoms and can be straight-chain or branched. Further, the alkyl radicals include saturated as well as unsaturated groups which latter groups contain one or two double bonds.

Examples of alkyl radicals containing from 1 to 6 carbon atoms are methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl and hexyl, the n-isomers of all these radicals, isopropyl, isobutyl, 1-methylbutyl, isopentyl, neopentyl, 2,2-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl and isohexyl.

Unsaturated alkyl radicals are, for example, alkenyl residues such as vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl (=allyl), 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 5-hexenyl or 1,3-pentadienyl.

In one embodiment, the invention relates to the use of a compound of formula II



or a physiologically tolerated salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of CNS disorders.

The compounds of formula I are useful in treating disorders caused by above normal levels of circulating neurolysin. CNS disorders which may be treated with the compounds of formula I include psychotic disorders such as schizophrenia and neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease.

The compounds of formula I are obtainable by fermentation of the microorganism Nocardiosis species ST 100692, DSM 13834, or one of its variants or mutants under suitable conditions, isolation of at least one compound, and conversion of the latter where appropriate into a physiologically tolerated salt, a derivative or a physiologically tolerated salt of the derivative.

The invention accordingly relates to a process for the production of a compound of formula I, which comprises cultivating the microorganism Nocardiosis species ST 100692, DSM 13834, or mutants or variants thereof in an aqueous nutrient medium, isolating and purifying at least one target compound and optionally converting into a physiologically tolerated salt, a derivative or a physiologically tolerated salt of the derivative.

In addition to producing thiolutin dioxide, Nocardiosis species ST 100692, DSM 13834, also produces thiolutin under the conditions of fermentation described. The thiolutin obtained may be isolated and converted into thiolutin dioxide by methods known to the skilled man.

An alternative process for the production of a compound of formula I according to the present invention accordingly comprises cultivating the microorganism Nocardiosis species ST 100692, DSM 13834, or mutants or variants thereof, in an aqueous nutrient medium, isolating and purifying thiolutin, converting thiolutin into at least one target compound and optionally further converting into a physiologically tolerated salt, a derivative or a physiologically tolerated salt of the derivative.

The microorganism Nocardiosis species ST 100692 was deposited on 13 November 2000 under the conditions of the Budapest treaty at the Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Mascheroder weg 1b, D-38124 Braunschweig under the number DSM 13834.

A taxonomic examination of the microorganism *Nocardopsis* species ST 100692, DSM 13834, by analysis of fatty acids using gas chromatography showed the characteristic acids to be: 14:0 iso, 15:0 anteiso, 15:0 iso, 16:0, 16:0 iso, 17:0, 17:0 iso, 17:0 anteiso and 18:0. The colony colour is chrome yellow forming white aerial mycelium especially on ISP 2 (yeast-malt) and ISP 3 (oatmeal) medium.

In place of the strain DSM 13834 it is also possible to employ its mutants and variants so long as they synthesise the compounds according to the invention. Such mutants can be generated in a manner known per se by physical means, for example irradiation, such as, for example, ethyl methanesulfonate (EMS); 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (MOB) or N-methyl-N'-nitro-N-nitroguanidine (MNNG).

Screening for mutants and variants which produce the compounds according to the invention can take place by determining the biological activity of the active substances which have accumulated in the culture broth, for example by testing the neurolysin inhibition effect by the method described below.

Suitable and preferred as source of carbon for the aerobic fermentation are assimilable carbohydrates and sugar alcohols such as glucose, lactose or D-mannitol, and carbohydrate-containing natural products such as, for example, malt extract. Suitable nitrogen-containing nutrients are: amino acids, peptides and proteins, and their degradation products such as peptones or tryptones, also meat extracts, ground seeds, for example of corn, wheat, soybean or the cotton plant, distillation residues from the production of alcohol, meat meals or yeast extracts, but also ammonium salts and nitrates. Inorganic salts which the nutrient solution may contain are, for example, chlorides, carbonates, sulphates or phosphates of the alkali metals or alkaline earth metals, iron, zinc, cobalt and manganese.

The formation of thiolutin dioxide is achieved particularly well for example in a nutrient medium which contains about 0.5 to 5% glucose, preferably 1 to 2 %, 0.5 to 5 % soybean meal, preferably 1 to 2 %, 0.1 to 1.5 % corn steep (fluid), preferably 0.3 % to 0.8 %, 0.05 to 1.0 % calcium carbonate, preferably 0.1 to 0.5 % and 0.05 to 1 %

sodium chloride, preferably 0.3 % to 0.8 %, in each case based on the weight of the complete nutrient solution.

The cultivation takes place aerobically, that is to say, for example, submerged with shaking or stirring in shaken flasks or fermenters, where appropriate with introduction
5 of air or oxygen. The fermentation can be carried out, for example, in wide-necked bottles or round-bottomed flasks of various volumes, in glass fermenters or stainless steel tanks. It can be carried out in temperature range of about 20 to 35°C preferably at about 25 to 30°C. The pH should be between 4 and 10, advantageously between 6 and 8. The microorganism is cultivated under these conditions in general for a period
10 of from 20 to 200 hours, preferably 24 to 150 hours.

Cultivation is advantageously carried out in several stages, i.e. one or more precultures are initially produced in a liquid nutrient medium and are then transferred into the actual production medium, the main culture, for example in the ratio 1:10 by volume. The preculture is obtained, for example, by transferring a sporulated mycelium
15 into the nutrient solution and allowing it to grow for about 20 to 120 hours, preferably 24 to 90 hours. The sporulated mycelium can be obtained, for example, by allowing the strain to grow for about 1 to 40 days, preferably 5 to 12 days, on a solid or liquid nutrient medium, for example yeast-malt agar or potato-dextrose agar.

The progress of the fermentation and the formation of the compounds according to the invention can be followed according to methods known to the skilled worker, such as,
20 for example, by testing the biological activity in bioassays or by chromatographic methods such as thin-layer chromatography (TLC) or high performance liquid chromatography (HPLC).

The compounds of the formula I may occur both in the mycelium and in the culture
25 filtrate, but the main amount is usually to be found in the biomass (mycelium). It is therefore expedient to separate the latter from the former by filtration or centrifugation. The filtrate is extracted with a water-immiscible solvent such as 1-butanol, ethyl

acetate, chloroform or the like. The mycelium is expediently extracted with methanol or acetone, but it is also possible to use the above mentioned water-immiscible solvents.

The extractions can be carried out in a wide pH range, but it is expedient to operate in a neutral medium, preferably between pH 4 and pH 8. The organic extracts can, for example, be concentrated in vacuum and dried.

One purification method is chromatography on adsorption resins such as on Diaion® HP-20 (Mitsubishi Casel., Tokyo), on Amberlite® XAD7 (Rohm and Haas, USA), and on Amberchrom® CG, (Toso Haas, Philadelphia, USA). Also suitable are numerous reverse phase supports, for example RP18, as have become generally known, for example, within the framework of high pressure liquid chromatography (HPLC).

The compounds of the formula I can be isolated and purified in analogy to the methods described above or by other methods known to the skilled man.

Derivatives of thiolutin dioxide are also covered by formula I above. These derivatives have the same effect or are converted under mild conditions into compounds having the same effect as thiolutin dioxide. The derivatives may be prepared by processes well known to the skilled man. Examples of preparative processes of some of the thiolutin dioxide derivatives covered by formula I are given below:

- 1) The (exocyclic) acetyl group of thiolutin dioxide can be cleaved with acid or base as described in the literature, e.g. in 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd Edition, T. Greene & P. Wuts, John Wiley & Sons, 1999, pp 553-555.
- 2) The free amino group of thiolutin dioxide can be alkylated, for example, via reductive alkylation as described in 'Advanced Organic Chemistry', 4th Edition, J. March, John Wiley & Sons, 1992, pp 898-900.
- 3) The amino group of thiolutin dioxide can be acylated, e.g. with acid chlorides or anhydrides by standard procedures well known to one skilled in the art.

Further derivatives of compounds of formula I include those compounds which result by a reduction of at least one double bond of a compound of formula I, such as thiolutin dioxide, by methods given in the literature, for example, in P. N. Rylander, 'Hydrogenation Methods', Academic Press, New York (1985), Chpt. 2 or by
5 dehydrohalogenation by methods described in H. O. House in 'Modern Synthetic Reactions', W.A. Benjamin, Inc., New York (1972), pp 445-452.

The compounds according to the present invention may be converted into pharmaceutically acceptable salts. The salts can be prepared by standard procedures
10 known to one skilled in the art.

Physiologically tolerated salts of the compounds of the formula I mean both the organic and the inorganic salts thereof as described in Remington's Pharmaceutical Sciences (17th edition, page 1418 (1985)). Salts like sodium and potassium salts, for example,
15 may be prepared by treating the compounds according to the invention with suitable sodium or potassium bases.

A further aspect of the present invention is the use of a prodrug of a compound of formula I. Such a prodrug can be metabolised in vivo to a compound of formula I, such
20 as thiolutin dioxide. These prodrugs may themselves be active or not.

The compounds of the formula I may exist in various polymorphous forms, for example as amorphous and crystalline polymorphous forms. All polymorphous forms of the compounds of the formula I fall within the scope of the invention and are a further
25 aspect of the invention.

The compounds according to the present invention and their pharmaceutically acceptable salts and derivatives can be administered to animals, preferably to mammals, and in particular to humans as pharmaceuticals on their own or in mixtures
30 with one another.

Suitable pharmaceutical compositions accordingly comprise an effective amount of one or more of the compounds of the formula I or II, or pharmaceutically acceptable salts thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier.

5 The compounds according to the invention can be administered orally, intramuscularly, intravenously or by other modes of administration. Pharmaceutical compositions which contain these compounds or a pharmaceutically acceptable salt or derivative thereof, optionally with other pharmaceutically active substances, can be prepared by mixing the active compounds with one or more pharmacologically tolerated auxiliaries and/or
10 excipients. The mixture can then be converted into a suitable pharmaceutical form such as tablets, coated tablets, capsules, granules, powders, emulsions, suspensions or solutions.

Examples of auxiliaries and/or excipients which may be mentioned are fillers, emulsifiers, lubricants, masking flavours, colorants and buffer substances tragacanth,
15 lactose, talc, agar-agar, polyglycols, ethanol and water. Suitable and preferred for parenteral administration are suspensions or solutions in water. It is also possible to administer the active substances as such, without vehicles or diluents, in a suitable form, for example, in capsules.

20 A method for the production of a suitable pharmaceutical comprises converting at least one of the compounds according to the present invention with a pharmaceutically suitable and physiologically tolerated carrier and, where appropriate, further suitable active substances, additives or excipients into a suitable dosage form.

25 As is customary, the galenic formulation and the method of administration as well as the dosage range which are suitable in a specific case depend on the species to be treated and on the state of the respective condition or disease, and can be optimised using methods known in the art. Using solid dosage forms, e.g. tablets or capsules, up
30 to 500 mg, preferably 0.1 to 250 mg can be administered per day. For parenteral application up to 300 mg, preferably 0.5 to 150 mg, per day can be given.

The following are illustrative examples of the present invention but not limitative of the scope thereof:

Example 1: Production of a spore suspension of the producer strain *Nocardioopsis* species DSM 13834

100 ml of nutrient solution (4 g/l yeast extract, 15 g/l soluble starch, 1 g/l K_2HPO_4 , 0.5 g/l $MgSO_4 \times 7 H_2O$ in 1000 ml water, pH before sterilization 7.0) in a 300 ml sterile Erlenmeyer flask were inoculated with the strain *Nocardioopsis* species DSM 13834 and incubated at 28°C and 180 rpm on a rotary shaker for 5 days. Subsequently, 1.5 ml of this culture was diluted with 1.5 ml 99 % glycerin and stored at -20 °C.

Example 2: Production of a culture or of a pre-culture of the producer strain in an Erlenmeyer flask

A sterile Erlenmeyer flask containing 100 ml of the following nutrient solution: 15 g/l soya flour, 15 g/l glucose, 5 g/l corn steep fluid, 5 g/l NaCl and 2 g/l $CaCO_3$, was inoculated with a culture which had grown in a slant tube (same nutrient solution but with 2 % agar) or with 1 ml of a glycerin culture (see Example 1) and incubated on a shaker at 180 rpm and 25 °C. The maximum production of thiolutin dioxide was reached after about 96 hours. A 72- hour old submerged culture (produced according to the process described for the shake culture but with the following medium: 15 g/l glucose, 15 g/l soya flour, 5 g/l corn steep, 2 g/l $CaCO_3$ and 5 g/l NaCl, pH 7.5) was sufficient for inoculating 10 and 100 l fermenters with an inoculum of about 5 %.

Example 3: Production of thiolutin dioxide

A 200 l fermenter was operated under the following conditions:

Nutrient medium:	Soya flour	15 g/l
	Glucose	15 g/l
	Corn steep	5 g/l

NaCl 5 g/l
CaCO₃ 2 g/l
pH 7.2 (before sterilization)
Incubation time: 60 – 80 hours
Incubation temperature: 28 °C
Stirrer speed: 50 rpm
Aeration: 150 l/min

Foaming was suppressed by a repeated addition of a few drops of 1 to 2 ml of
ethanolic polyol solution. The production maximum was reached after 60 hours.

Example 4: Isolation of thiolutin dioxide

3 l of the culture solution obtained in Example 3 were lyophilised and the lyophilisate
was subsequently extracted with methanol (2-3 l). The methanol extract was reduced
in vacuum and diluted with water containing a methanol content of 10 %. The diluted
extract was loaded onto a column with a capacity of 1 l packed with adsorption resin
CHP-20P. Elution was with a solvent gradient from water to acetonitrile. Column
through flow (30 ml/min) was carried out in fractions of 30 ml and the desired
compound-containing fractions were collected, concentrated in vacuo and lyophilised
to give approximately 30 mg of yellow-brown powder. The resultant powder was
loaded onto a column packed with LUNA ® 10 µC18(2) (width x height = 21 mm x 250
mm) and eluted with a gradient of from 10 to 60 % acetonitrile in 0.1 % ammonium
acetate/ water. The flow rate of the elution medium was 25 ml/min and outflow from the
column was collected in fractions of 25 ml. Thiolutin dioxide was found in fractions 15
and 16. Lyophilisation of the named fractions gave 1.8 mg > 95 % pure thiolutin
dioxide.

The physicochemical and spectroscopic properties of thiolutin dioxide can be
summarised as follows:

Molecular formula: C₈H₈N₂O₄S₂

Molecular weight: 260.3

UV-Maxima: 230, 302, 388 nm

¹H- and ¹³C NMR: see Table 1

5 Table 1:

¹H- and ¹³C-NMR: Chemical shifts of thiolutin dioxide in DMSO at 300K

	¹ H	¹³ C
1	2.10	22.51
2	-	170.48
3	10.65	-
4	-	123.01
5	-	164.27
6	3.10	27.85
7	-	145.48
8	-	114.05
9	7.55	109.58

Example 5: Thiolutin dioxide as neurolysin inhibitor.

10

An assay was performed on a CyBio pipetting system in a 384-well plate format in a final assay volume of 16 μ l.

15

In brief, 4 μ l of appropriately diluted microbial extracts (dilution in 50 mM Tris buffer, pH 7.5) were distributed to the test plates (Greiner, white 384-small volume well plates). Thereafter, 4 μ l of neurolysin (pre-diluted 1:5, 360 ng of protein) were added to each well. After a 10 minutes pre-incubation of the samples and the enzyme at room temperature the reaction was initiated by the addition of 8 μ l of substrate (Mcc-Pro-Leu-Gly-D-Lys (Dnp)-OH, CALBIOCHEM) in Tris buffer. The final test concentration of the substrate was 4 μ M.

20

After pipetting, the plates were immediately placed in a fluorometer (SpectraFluorplus, SLT) and the initial amount of fluorescence was read (λ ex: 360 nm / λ em 405 nm). The reaction was then allowed to proceed at 30°C for 30 min and a final fluorescence reading was taken.

25

The data are first blank corrected. Then, after subtracting the values at the time point zero from the respective values after 30 min, sample inhibition activity was expressed as

$$100 - (\text{Net Intensity compound} / \text{Net Intensity control}) \times 100 (\%)$$

5

Each test plate contained a reasonable number of positive controls and blanks (buffer instead of enzyme).

The IC50 of thiolactin dioxide was found to be 0.6 μM

10

**BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL
ASSOCIATION OF THE DEPOSIT OF MICROORGANISMS
FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE**

INTERNATIONAL FORM

**Aventis Pharma
Deutschland GmbH**

D-65926 Frankfurt/Main

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT
issued pursuant to Rule 7.1 by the
INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY
identified at the bottom of this page

I. IDENTIFICATION OF THE MICROORGANISM	
Identification reference given by the DEPOSITOR: ST 100692	Accession number given by the INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY: DSMZ 13834
II. SCIENTIFIC DESCRIPTION AND/OR PROPOSED TAXONOMIC DESIGNATION	
The microorganism identified under I. above was accompanied by: ☐ a scientific description ☐ a proposed taxonomic designation Work with a cross when applicable(s)	
III. RECEIPT AND ACCEPTANCE	
This International Depositary Authority accepts the microorganism identified under I. above, which was submitted by it on 2000-11-07 (Date of the original deposit) ¹ .	
IV. RECEIPT OF REQUEST FOR CONVERSION	
The microorganism identified under I. above was received by this International Depositary Authority on (Date of original deposit) and a request to convert the original deposit to a deposit under the Budapest Treaty was received by it on (Date of receipt of request for conversion).	
V. INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY	
Name: DSMZ-DEUTSCHE SAMMLUNG VON MIKROORGANISMEN UND ZELLKULTUREN GmbH Address: Mueselstraße 10g 1b D-38124 Braunschweig	Signature(s) of (person(s) having the power to represent the International Depositary Authority or of authorized official(s):  Date: 2000-11-13

¹ Where Rule 6.4 (b) applies, such date is the date on which the status of international depositary authority was acquired.

**BUDAPESTER VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE
ANERKENNUNG DER HINTERLEGUNG VON MIKROORGANISMEN
FÜR DIE ZWECKE VON PATENTVERFAHREN**

INTERNATIONALES FORMBLATT

**Aventis Pharma
Deutschland GmbH**

D-65926 Frankfurt/Main

**EMPFANGSBESTÄTIGUNG DER ERSTHINTERLEGUNG,
ausgestellt gemäß Regel 7.1 von der unten angegebenen
INTERNATIONALEN HINTERLEGUNGSTELLE**

I. BEZEICHNUNG DES MIKROORGANISMUS	
Vom HINTERLEGER zugewiesenes Bezugszeichen: ST 100692	Von der INTERNATIONALEN HINTERLEGUNGSTELLE zugewiesene BEZEICHNUNG: DSM 23834
II. WISSENSCHAFTLICHE BESCHREIBUNG UND/ODER VORGESCHLAGENE TOXIKOLOGISCHE BEZEICHNUNG	
Mit dem unter I bezeichneten Mikroorganismus wurde () eine wissenschaftliche Beschreibung () eine vorgeschlagene toxiskologische Beschreibung eingereicht. (Zuständiges mikrobiell).	
III. EINGANG UND ANNAHME	
Dieser internationale Hinterlegungsstelle wurde der unter I bezeichnete Mikroorganismus am, der bei ihr am 2000-11-07 (Datum der Ersthinterlegung) eingegangen ist	
IV. EINGANG DES ANTRAGS AUF UMWANDLUNG	
Der unter I bezeichnete Mikroorganismus ist bei dieser internationalen Hinterlegungsstelle am eingegangen (Datum der Erst- einreichung) und ein Antrag auf Umwandlung dieser Ersthinterlegung in eine Einreichung gemäß bestimmtem Vertrag ist am eingegangen (Datum des Eingangs des Antrags auf Umwandlung).	
V. INTERNATIONALE HINTERLEGUNGSTELLE	
Name: DSMZ-DEUTSCHE SAMMLUNG VON MIKROORGANISMEN UND ZELLKULTUREN GmbH Anschrift: Mascher Weg 1b D-38124 Braunschweig	Unterschriften der zur Vertretung der internationalen Hinterlegungsstelle befugten Person(en) oder des (der) von ihr beauftragten Beauftragten: <i>V. Wechs</i> Datum: 2000-11-13

¹ Falls Regel 6.4 Buchstabe d anwendbar, ist dies der Zeitpunkt, zu dem der Stoff einer internationalen Hinterlegungsstelle vorgelegt worden ist.

Formblatt DSMZ-SPP (einstufige Seite) 0196

OLIVASTER VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE
ANERKENNUNG DER HINTERLEGUNG VON MIKROORGANISMEN
FÜR DIE ZWECKE VON PATENTVERFAHREN

INTERNATIONALES FORMBLATT

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt/Main

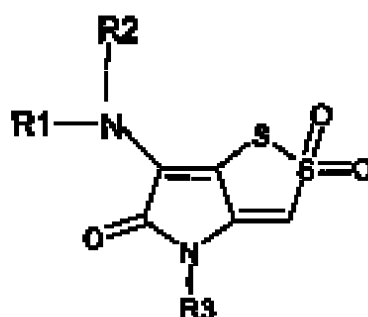
LEBENSFÄHIGKEITSGESICHERUNG
ausgeführt gemäß Regel 10.2 von der unten angegebenen
INTERNATIONALEN HINTERLEGUNGSESTELLE

I. HINTERLEGER	II. KENNZEICHNUNG DES MIKROORGANISMEN
Name: Aventis Pharma Deutschland GmbH Anschrift: D-65926 Frankfurt/Main	Von der INTERNATIONALEN HINTERLEGUNGSESTELLE zugehörige ZINGANZE-NUMMER: DSM 13834 Datum der Hinterlegung oder Weiterleitung: 2000-11-07
III. LEBENSFÄHIGKEITSGESICHERUNG	
Die Lebensfähigkeit des unter II genannten Mikroorganismus ist am 2000-11-07 geprüft worden. Zu diesem Zeitpunkt war der Mikroorganismus ☒ lebend; ☐ nicht mehr lebend.	
IV. BEDINGUNGEN, UNTER DENEN DIE LEBENSFÄHIGKEITSPRÜFUNG DURCHFÜHRT WURDE IST	
V. INTERNATIONALE HINTERLEGUNGSESTELLE	
Name: DEUTSCHE ZAMBLING VON MIKROORGANISMEN UND ZELLKULTUREN GmbH Anschrift: Marchtaler Weg 14 D-71824 Brackenheim	Unterschrift(en) der zur Vertretung der internationalen Hinterlegungsestelle befugten Person(en) oder der (der) vor ihr amtierenden Bediensteten:  Datum: 2000-11-23

Angabe des Datums der Ersthinterlegung. Wenn eine erste Hinterlegung oder eine Weiterleitung vorgenommen worden ist, Angabe des Datums der jeweils letzten erneuten Hinterlegung oder Weiterleitung.
 In den in Regel 10.2 Buchstabe a Ziffer II und III vorgesehenen Fällen Angabe der letzten Lebensfähigkeitsprüfung.
 Zutreffendes zukreuzen.
 Ausfüllen, wenn die Angaben beantragt worden sind und wenn die Ergebnisse der Prüfung requiriert waren.

Claims

1. The use of a compound of formula I

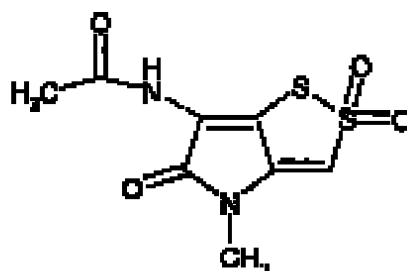


5 wherein

R1, R2 and R3 are independently selected from: H, alkyl, and acyl, and the physiologically tolerated salts and derivatives thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of CNS disorders.

10 2. The use of a compound of the formula I as claimed in claim 1 wherein R1 is acyl, R2 is H and R3 is alkyl.

3. The use according to claim 1 in which the compound is thiolutin dioxide of formula II



4. A process for the production of a compound of formula I, comprising cultivating the microorganism *Nocardopsis* species ST 100692, DSM 13834, or mutants or variants thereof under aerobic conditions in a nutrient medium containing sources of carbon and nitrogen until at least one compound of formula I is present in the nutrient medium, and isolating and purifying the compound.

5. A process for the production of a compound of formula I, comprising cultivating the microorganism *Nocardopsis* species ST 100692, DSM 13834, or mutants or variants thereof under aerobic conditions in a nutrient medium containing sources of carbon and nitrogen until thiolutin is present in the nutrient medium, isolating the thiolutin, and converting into at least one compound of formula I.

6. A process according to claim 4 or claim 5, further comprising converting said compound of formula I into a physiologically tolerated salt, derivative or physiologically tolerated salt of the derivative

7. *Nocardopsis* species ST 100692 (DSM 13834).

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE CONFORMIDAD CON
EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

- (19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
- (43) Fecha de publicación internacional: 19 Septiembre 2002
- (10) Número de publicación internacional: WO 02/07089 A2

PCT

- (51) Clasificación internacional de patentes⁷: A61K 31/407,
A61P 25/00
- (21) Número de referencia internacional: PCT/EP02/01915
- (22) Fecha de solicitud internacional: 23 Febrero 2002
- (25) Idioma de presentación: Inglés
- (26) Idioma de publicación: Inglés
- (30) Fechas referentes a la prioridad:
01105959.9 9 Marzo 2001 EP
- (71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
[DE/DE], Brühlungstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)
- (72) Inventores:
EDER, Claudia; Flörsheimer Strasse 7, 65719 Hofheim
(DE). KURZ, Michael; Erlenweg 7, 65719 Hofheim (DE).
WINK, Joachim; Magdeburger Strasse 14, 63322 Rödermark
(DE).
- (81) Países designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Países designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasia

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- sin Reporte de Búsqueda Internacional.

Para una explicación de los códigos de dos letras y las otras abreviaturas, se hace referencia a las explicaciones ("Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas") al principio de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: Uso de dióxido de tiolutín y sus derivados en la manufactura de un medicamento, y un procedimiento para su preparación.

(57) Resumen: Uso de dióxido de tiolutín y sus derivados en la manufactura de un medicamento, y un procedimiento para su preparación. La presente invención se refiere al uso de dióxido de tiolutín y sus derivados en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, a un procedimiento para su producción mediante fermentación del microorganismo *Nocardopsis species* ST 100692, DSM 13834, y al microorganismo *Nocardopsis species* ST 100692, DSM 13834.

WO 02/072089

PCT/EP02/01915

Descripción

Uso de dióxido de tiolutin y sus derivados para la manufactura de un medicamento, y un procedimiento para su preparación.

La presente invención se refiere al uso de dióxido de tiolutin y sus derivados en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, a un procedimiento para su producción mediante fermentación del microorganismo *Nocardioopsis* species ST 100692, DSM 13834, y al microorganismo *Nocardioopsis* species ST 100692, DSM 13834. ?

Tiolutin es un compuesto natural conocido que está disponible comercialmente (Apin Chemicals, GB; CMS Specialty Chemicals, GB; Ubichen plc, GB). El dióxido de tiolutin también es un compuesto conocido. Un procedimiento conocido para la preparación de dióxido de tiolutin es mediante la oxidación de tiolutin con ácido m-clorperbenzoico (rendimiento 30%) tal como se describe en Schachtner y colaboradores, J. Heterocycl. Chem., 1999, 161-175.

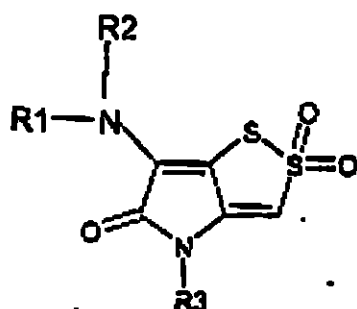
El dióxido de tiolutin han sido descrito anteriormente como poseedor de propiedades medicinales. WO 99/12543 describe el uso de dióxido de tiolutin como un agente antineoplástico y WO 96/32396 describe el uso de dióxido de tiolutin como agente antibacterial y antifungal.

Sorprendentemente se ha descubierto ahora que el dióxido de tiolutin es un inhibidor eficaz de neurolisina. La neurolisina pertenece a la familia de las metaloproteasas que contienen zinc. Ella desempeña probablemente un papel en la inactivación fisiológica de la neurotensina, un agente antipiscótico endógeno. El dióxido de tiolutin inhibe la inactivación de neurotensina de la neurolisina y es por consiguiente útil en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como Parkinson y Alzheimer. El dióxido de tiolutin es también selecti-

vo en cuanto no bloquea otras metaloproteasas contenedoras de zinc tales como las enzimas transformadoras de enkefalinasa o angiotensina.

Se ha descubierto ahora también que el microorganismo *Nocardioopsis species* ST 100692, DSM 13834, es capaz de formar dióxido de tiolutin con un rendimiento relativamente elevado.

La presente invención se refiere por consiguiente al uso de un compuesto de la fórmula I



en la cual R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente entre: H, alquilo y acilo,

y las sales de él fisiológicamente toleradas en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I en los que R1 es acilo, R2 es H y/o R3 es alquilo; y a las sales de él fisiológicamente toleradas.

Los radicales acilo en los compuestos de la fórmula I pueden tener de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, y pueden ser de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados una o dos veces.

Un radical acilo con 2 átomos de carbono significa, por ejemplo, un radical acetilo.

Ejemplos de radicales acilo saturados no-ramificados son un radical ácido acético, un radical ácido propiónico, un radical ácido butírico, un radical ácido valérico, un radical ácido

caproico, un radical ácido enántico, un radical ácido caprílico, un radical ácido pelérgónico y ácido cáprico.

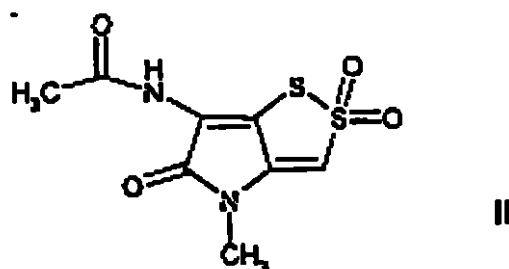
Ejemplos de radicales acilo no-ramificado que están insaturados una vez son un radical ácido acrílico y un radical ácido crotónico.

Un ejemplo de un radical acilo no-ramificado que está insaturado dos veces es un radical ácido sórbico.

Los radicales alquilo en los compuestos de la fórmula I pueden tener de 1 a 6 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificada. Además, los radicales alquilo incluyen grupos tanto saturados como insaturados, contienen estos últimos uno o dos enlaces dobles. Ejemplos de radicales alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, los n-isómeros de todos estos radicales, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e isohexilo.

Radicales alquilo insaturados son, por ejemplo, radicales alquénico tales como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo), 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilo-2-butenilo, 3-metilo-2-butenilo, 5-hexenilo o 1,3-pentadienilo.

En una realización la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula II



o a una sal de él fisiológicamente tolerada para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

Los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades causadas por niveles de circulación de neuro-lisina más altos de lo normal. Las enfermedades del sistema nervioso central que pueden ser tratadas con los compuestos de la fórmula I incluyen enfermedades psicóticas tales como esquizofrenia y enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

Los compuestos de la fórmula I son obtenibles mediante fermentación del microorganismo *Nocardopsis species* ST 100692, DSM 13834, o de una de sus variantes o mutantes bajo condiciones apropiadas, aislamiento de por lo menos un compuesto, eventualmente transformación de éste en una sal fisiológicamente tolerada, en un derivado o en una sal de este derivado fisiológicamente tolerada.

La invención por consiguiente se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula I, el cual comprende cultivar el microorganismo *Nocardopsis species* ST 100692, DSM 13834, o mutantes o variantes de él en un medio nutriente acuoso, aislar y purificar al menos un compuesto deseado y opcionalmente convertirlo en una sal fisiológicamente tolerada, en un derivado o en una sal de este derivado fisiológicamente tolerada.

Además de producir dióxido de tiolutin, el microorganismo *Nocardopsis species* ST 100692, DSM 13834, también produce tiolutin bajo las condiciones de fermentación descritas. El Tiolutin obtenido puede ser aislado y convertido en dióxido de tiolutin mediante métodos conocidos por los especialistas.

Un procedimiento alternativo para la producción de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la presente invención comprende, por consiguiente, cultivar el microorganismo *Nocardopsis species* ST 100692, DSM 13834, o mutantes o variantes de él en un medio nutriente acuoso, aislar y purificar el tiolutin, convertir el tiolutin en al menos un compuesto deseado

y opcionalmente convertirlo en una sal de este compuesto fisiológicamente tolerada, en un derivado o en una sal de este derivado fisiológicamente tolerada.

El microorganismo *Nocardiopsis species* ST 100692 fue depositado el 13 de Noviembre del 2000 bajo las condiciones del Tratado de Budapest o en la Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Marscheroder Weg 1b, D-38124 Braunschweig, Alemania, bajo el número DSM 13834.

Un examen taxonómico del microorganismo *Nocardiopsis species* ST 100692, DSM 13834, mediante análisis de ácidos grasos usando cromatografía de gas mostró que los ácidos característicos son: 14:0 iso, 15:0 anteiso, 15:0 iso, 16:0, 16:0 iso, 17:0, 17:0 iso, 17:0 anteiso y 18:0. El color de la colonia es amarillo cromo formando un micelio aéreo blanco especialmente en los medios ISP-2 (levadura-malta) e ISP3 (harina de avena).

En vez de la cepa DSM 13834 también es posible emplear sus mutantes y variantes en tanto ellos sintetizan los compuestos de acuerdo con la invención. Tales mutantes pueden ser generados de una manera de por sí conocida por medios físicos, por ejemplo irradiación, tal como por ejemplo etil metanosulfonato (EMS); 2-hidroxí-4-metoxibenzofenona (MOB) o N-metil-N'-nitro-N-nitroguanidina (MNNG).

El examen de los mutantes y variantes que producen los compuestos de acuerdo con la invención puede efectuarse determinando la actividad biológica de las sustancias activas que se han acumulado en el caldo de cultivo, por ejemplo sometiendo a prueba el efecto de inhibición de neurolisina mediante el método descrito abajo. ?

Fuentes de carbono apropiadas y preferidas para la fermentación son los carbohidratos asimilables y los alcoholes de azúcar tales como glucosa, lactosa, sucrosa o D-manitol, y los productos naturales contenedores de carbohidratos tales como, #12

por ejemplo, el extracto de malta. Nutrientes apropiados contenedores de nitrógeno son: los amino ácidos, los péptidos y las proteínas y sus productos de degradación tales como cascina, peptonas o triptonas, también los extractos de carne, los extractos de levadura, las semillas trituradas como por ejemplo de maíz, trigo, frijol, soya o la planta de algodón, los residuos de destilación de la producción de alcohol, las harinas de carne o los extractos de levadura, pero también las sales y los nitratos de amonio, pero especialmente también los péptidos obtenidos sintética o biosintéticamente. Sales orgánicas que la solución nutriente puede contener son, por ejemplo, cloruros, carbonatos, sulfatos o fosfatos de metales alcalinos o alcalino térreos, hierro, zinc, cobalto y manganeso. *12

La formación de dióxido de tiolutín se logra particularmente bien por ejemplo en un medio nutriente que contiene aproximadamente de 0,5 a 5% de glucosa, preferiblemente de 1 a 2%, de 0,5 a 5% de harina de soya, preferiblemente de 1 a 2%, de 0,1 a 1,5% de infusión de maíz (líquida), preferiblemente de 0,3 a 0,8%, de 0,05 a 1,0% de carbonato de calcio, preferiblemente de 0,1 a 0,5%, y de 0,05 a 1% de cloruro de sodio, preferiblemente de 0,3 a 0,8%, porcentajes basados en cada caso en el peso de la solución nutriente completa.

El cultivo se efectúa aeróbicamente, es decir por ejemplo sumergido con agitación en matraces agitadores o fermentadores, eventualmente con introducción de aire u oxígeno, o en un medio sólido. La fermentación puede llevarse a cabo por ejemplo en botellas de cuello ancho o en matraces de fondo redondo de distintos volúmenes, en fermentadores de vidrio o en tanques de acero inoxidable. El cultivo puede tener lugar en un ámbito de temperatura entre aproximadamente 20 y 35°C, preferiblemente entre aproximadamente 25 y 30°C. El pH debe estar entre 4 y 10, ventajosamente entre 6 y 8. Generalmente el microorganismo se cultiva bajo estas condiciones durante un periodo de 20 a 200 horas, preferiblemente de 24 a 150 horas. *22

El cultivo se lleva a cabo ventajosamente en una pluralidad de niveles, es decir primeramente se producen uno o varios cultivos en un medio líquido y luego se transfieren al cultivo de producción propiamente dicho, el cultivo principal, por ejemplo en una proporción de volumen 1:10. El precultivo se obtiene, por ejemplo, transfiriendo un micelio esporulado a una solución nutritiva y permitiéndole que se desarrolle durante aproximadamente 20 a 120 horas, preferiblemente de 24 a 90 horas. El micelio esporulado pueda ser obtenido, por ejemplo, permitiendo que la cepa se desarrolle durante aproximadamente 1 a 40 días, preferiblemente 5 a 12 días ^{+P2} en un medio nutritivo sólido o líquido, por ejemplo agar de malta-levadura o agar de papa-dextrosa.

El avance de la fermentación y la formación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ser seguido por métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo sometiendo a prueba la actividad biológica en bioensayos o mediante métodos cromatográficos tales como cromatografía de capa delgada (TLC) o cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Los compuestos de la fórmula I pueden ocurrir tanto en el micelio como en el filtrado del cultivo, pero la cantidad principal normalmente se encuentra en la biomasa (micelio). Por lo tanto es conveniente hacer una separación mediante filtración o centrifugación. El filtrado se extrae con un solvente que sea inmiscible con agua, por ejemplo 1-butanol, etil acetato, cloroformo o similares. El micelio se extrae convenientemente con metanol o acetona, pero también es posible usar los mencionados solventes que sean inmiscibles con agua.

La extracción se puede llevar a cabo en un amplio ámbito de pH, pero es conveniente operar en un medio neutro, preferiblemente entre pH 4 y pH 8. Los extractos orgánicos se pueden, por ejemplo, concentrar al vacío y secar.

Un método de purificación es la cromatografía en resinas de adsorción como por ejemplo en Diaion® HP-20 (Mitsubishi Casei, Tokio), en Amberlite® XAD7 (Rohm and Haas, EUA, y en Amberchrom® CG (Toso Haas, Filadelfia, EUA). También son apropiados numerosos soportes de fase inversa, por ejemplo RP18, que son generalmente conocidos por ejemplo en el marco de la cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

* (2)

Los compuestos de la fórmula I se pueden aislar y purificar análogamente a los métodos descritos arriba o por otros métodos conocidos por los especialistas.

La fórmula I indicada arriba cubre también los derivados de dióxido de tiolutin. Estos derivados tienen el mismo efecto que el dióxido de tiolutin o se convierten bajo condiciones benignas en compuestos que tienen los mismos efectos que el dióxido de tiolutin. Los derivados se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos por los especialistas. A continuación se dan ejemplos de procedimientos preparativos para algunos de los derivados de dióxido de tiolutin cubiertos por la fórmula I:

- 1) El grupo (exocíclico) acetilo del dióxido de tiolutin puede ser partido con ácido o base como se describe en la literatura, por ejemplo en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3ª Edición, T. Greene & P. Wuts, John Wiley & Sons, 1999, páginas 553-555.
- 2) El grupo amino libre del dióxido de tiolutin puede alcoholarse, por ejemplo, mediante alcoholación reductiva tal como se describe en 'Advanced Organic Chemistry', 4ª Edición, J. March, John Wiley & Sons, 1992, páginas 898-900.
- 3) El grupo amino del dióxido de tiolutin puede acilarse, por ejemplo con cloruros o anhídridos ácidos mediante procedimientos estándar bien conocidos por los especialistas.

Otros derivados de los compuestos de la fórmula I incluye aquellos compuestos que resultan mediante una reducción de por lo menos un enlace doble de un compuesto de la fórmula I, tal como dióxido de tiolutin, mediante métodos dados en la literatura, por ejemplo en P. N. Rylander, 'Hydrogenation Methods', Academic Press, New York (1985), Cap. 2, o mediante dehidrohalogenación mediante métodos descritos en H. O. House, 'Modern Synthetic Reactions', W. A. Benjamin Inc., New York (1972), páginas 446-452.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser convertidos en sales farmacéuticamente aceptables. Las sales pueden * (2) ser preparadas mediante procedimientos estándar conocidos por los especialistas.

Sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de la fórmula I significa tanto las sales orgánicas como las sales inorgánicas de dichos compuestos tal como son descritas en Pharmaceutical Sciences de Remington (17ª edición, página 1418 (1985)). Las sales tales como la sal de sodio y de potasio, por ejemplo, pueden prepararse tratando los compuestos de acuerdo con la invención con bases de sodio o de potasio.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de una prodroga de un compuesto de la fórmula I. Tal prodroga puede ser metabolizada in vivo para obtener un compuesto de la fórmula I, tal como dióxido de tiolutin. Estas prodrogas pueden ser por sí mismas activas o no.

Los compuestos de la fórmula I pueden existir en varias formas polimorfas, por ejemplo como formas polimorfas amorfas y cristalinas. Todas las formas polimorfas de los compuestos de la fórmula I están dentro del alcance de la invención y son otro aspecto de la invención.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables pueden ser admi-

nistrados a animales, preferiblemente a mamíferos, y en particular a humanos como productos farmacéuticos en sí mismos o mezclados unos con otros.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas comprenden por consiguiente uno o varios compuestos de la fórmula I o II o sales de ellos farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse oralmente, intramuscularmente, intravenosamente o mediante otros métodos de administración. Las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos o un sal o derivados de ellos farmacéuticamente aceptable, opcionalmente con otras sustancias farmacéuticamente activas, pueden ser preparadas mezclando los compuestos activos con uno o varios auxiliares y/o excipientes farmacológicamente aceptables. Luego la mezcla puede ser convertida en una forma farmacéutica apropiada tal como tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, gránulos, polvos, emulsiones, suspensiones o soluciones.

Ejemplos de auxiliares y/o excipientes que se pueden mencionar son materiales de relleno, emulsificantes, lubricantes, sabores enmascarantes, colorantes y sustancias amortiguadoras como tragacanto, lactosa, talco, agar-agar, oliglicoles, etanol y agua. Las suspensiones o las soluciones en agua son apropiadas y preferidas para la administración parenteral. También es posible administrar las sustancias activas como tales, sin vehículos o diluyentes, en una forma apropiada, por ejemplo en cápsulas.

Un método para la producción de un producto farmacéutico apropiado comprende: convertir en una forma de dosis apropiada por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la presente invención con un vehículo farmacéuticamente apropiado y fisiológicamente tolerado y, eventualmente, con otras apropiadas sustancias activas, aditivos o excipientes.

Como es usual, la formulación galénica y el método de administración así como el ámbito de dosis que son apropiados en un caso específico dependen de la especie a ser tratada y del estado de la respectiva condición o enfermedad, y se pueden optimizar usando métodos conocidos en este campo de la técnica. Cuando se usan formas de dosis sólidas, por ejemplo tabletas o cápsulas, se pueden administrar diariamente hasta 500 mg, preferiblemente de 0,1 a 250 mg. En aplicación parenteral se pueden administrar hasta 300 mg, preferiblemente de 0,5 a 150 mg, por día.

Los siguientes son ejemplos de la presente invención, pero no limitan el alcance de ella:

Ejemplo 1: Producción de una suspensión de esporas de la cepa productora *Nocardiosis species* DSM 13834

100 ml de solución nutriente (4 gr/lt de extracto de levadura, 15 gr/lt de almidón soluble, 1 gr/lt de K_2HPO_4 , 0,5 gr/lt de $MgSO_4 \times 7H_2O$ en 1000 ml de agua, pH antes de la esterilización 7,0) en un matraz Erlenmeyer esterilizado fueron inoculados con la cepa *Nocardiosis species* DSM 13834 e incubados a 28°C y 180 rpm en un agitador rotatorio durante 5 días. Después se diluyeron 1,5 ml de este cultivo con 1,5 ml de glicerina al 99% y se almacenaron a -20°C.

Ejemplo 2: Producción de un cultivo o de un pre-cultivo de la cepa productora en un matraz Erlenmeyer

Un matraz Erlenmeyer esterilizado que contenía 100 ml de la siguiente solución nutriente: 15 gr/lt de harina de soya, 15 gr/lt de glucosa, 5 gr/lt de macerado líquido de maíz, 5 gr/lt de NaCl y 2 gr/lt de $CaCO_3$, fue inoculado con un cultivo que se había desarrollado en un tubo inclinado (la misma solución nutriente pero con 2% agar) o con 1 ml de un cultivo de glicerina (ver Ejempl 1) e incubado en un agitador a 180 rpm y 25°C. La producción máxima de dióxido de tiolutín se alcanzó después de aproximadamente 96 horas. Un cultivo sumergido de

72 horas de edad (producido conforme al procedimiento descrito para el cultivo agitado pero con el siguiente medio: 15 gr/lit de glucosa, 15 gr/lit de harina de soya, 5 gr/lit de maíz macerado, 2 gr/lit de CaCO_3 y 5 gr/lit de NaCl , pH 7,5). Fue suficiente para inocular fermentadores de 10 y 100 lit con un inoculado de aproximadamente 5%.

Ejemplo 3: Producción de dióxido de tiolutin

Un fermentador de 200 lit se hizo funcionar bajo las siguientes condiciones:

Medio nutritivo:	Harina de soya	15 gr/lit
	Glucosa	15 gr/lit
	Maíz macerado	5 gr/lit
	NaCl	5 gr/lit
	CaCO_3	2 gr/lit
	pH 7,2 (antes de la esterilización)	
Tiempo de incubación:	60-80 horas	
Temperatura de incubación:	28°C	
Velocidad del agitador:	50 rpm	
Aireación:	150 lit/minuto	

La espuma se suprimió mediante adición repetida de unas cuantas gotas de 1 a 2 ml de solución etanólica de poliol. La producción máxima se alcanzó luego de 69 horas.

Ejemplo 4: Aislamiento del dióxido de tiolutin

3 lit de la solución de cultivo obtenida en el Ejemplo 3 fueron liofilizados y a continuación el producto liofilizado se extrajo con metanol (2-3 lit). El extracto de metanol se redujo al vacío y se diluyó con agua que tenía un contenido de 10% de metanol. El extracto diluido se cargó en una columna de una capacidad de 1 lit que contenía resina de adsorción CHP-20F. La elución se hizo con un gradiente de solvente de agua a acetonitrilo. El flujo de paso de la columna (30 ml/minuto) se efectuó en fracciones de 30 ml y se recogieron las fracciones

que contenían el compuesto deseado, se concentraron al vacío y se liofilizaron para producir aproximadamente 30 mg de un polvo amarillo pardo. El polvo resultante se cargó en una columna que contenía LUNA® 10 uC18(2) (ancho x alto = 21 mm x 250 mm) y se eluyó con un gradiente de 10 a 60% de acetonitrilo en 0,1% de acetato de amonio/agua. La cantidad de flujo del medio de elución fue 25 ml/minuto y el flujo de salida de la columna fue recogido en fracciones de 25 ml. Se encontró dióxido de tiolutin en las fracciones 15 y 16. La liofilización de dichas fracciones produjo 1,8 mg de dióxido de tiolutin >95% puro.

Las propiedades fisicoquímicas y espectrocópicas del dióxido de tiolutin pueden ser resumidas como sigue:

Peso molecular: 260,3

Máximos UV: 230, 302, 388 nm

¹H- y ¹³C NMR: ver Tabla 1

Tabla 1:

¹H- y ¹³C-NMR: Desplazamientos químicos del dióxido de tiolutin en DMSO a 300 K

	¹ H	¹³ C
1	2,10	22,51
2	-	170,46
3	10,65	-
4	-	123,01
5	-	164,27
6	3,10	27,85
7	-	145,48
8	-	114,05
9	7,55	109,58

Ejemplo 5: Dióxido de tiotulin como inhibidor de neurolisina

Se realizó una prueba en un sistema de pipeteo CyBio en un formato de placa de 384 pozos con un volumen final de prueba de 16 µl. En resumen, 4 µl de extractos microbiales apropiadamente diluidos (dilución en 50 mM Tris buffer, pH 7,5) se distribuyeron en las placas de prueba (Greiner, placas de volumen pequeño 384 blancas). Después 4 µl de neurolisina (prediluida 1:5, 360 ng de proteína) se añadieron a cada pozo. Luego de 10 minutos de pre-incubación de las muestras y la enzima a temperatura ambiente se inició la reacción mediante adición de 8 µl de sustrato (Mcc-Pro-Leu-Gly-D-Lyz(Dnp)-OH, CALBIOCHEM) en Tris buffer. La concentración final de prueba del sustrato fue 4 µM.

Inmediatamente luego del pipeteo, las placas fueron colocadas en un fluorómetro (SpectraFluorplus SLT) y se leyó la cantidad inicial de fluorescencia (λ_{ex} : 360 nm / λ_{em} 405 nm). A continuación se dejó proceder la reacción a 30°C durante 30 minutos y se tomó una lectura final de fluorescencia.

Los datos se corrigieron primero en blanco. Luego, después de sustraer los valores en el punto de tiempo cero de los respectivos valores después de 30 minutos se expresó la actividad de inhibición como

$$100 - (\text{compuesto de intensidad neta} / \text{control de intensidad neta}) \times 100 (\%)$$

Cada placa de prueba contenía un razonable número de controles positivos y blancos (buffer en vez de enzima).

Se encontró que la IC50 del dióxido de tiolutin era 0,6 µM.

TRATADO DE BUDAPEST SOBRE EL RECONOCIMIENTO
INTERNACIONAL DEL DEPOSITO DE MICROORGANISMOS
PARA PROPOSITOS DE PROCEDIMIENTOS DE PATENTE

FORMULARIO INTERNACIONAL

Aventis Pharma AG
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main

CONFIRMACION DE RECIBO DE DEPOSITO ORIGINAL
expedida conforme a la Norma 7.1 por la
AUTORIDAD DEPOSITARIA INTERNACIONAL
Identificada al pie de esta página

I. IDENTIFICACION DEL MICROORGANISMO

Referencia dada por el
DEPOSITANTE:
ST 100692

Número de acceso expedido por la
AUTORIDAD DEPOSITARIA INTERNACIONAL:
DSM 13834

II. DESCRIPCION CIENTIFICA Y/O DENOMINACION TAXONOMICA SUGERIDA

El microorganismo identificado en la sección I se entregó junto con

- () una descripción científica
- () una denominación taxonómica sugerida

III. RECIBO Y ACEPTACION

La presente Autoridad Depositaria Internacional acepta el microorganismo
identificado en la sección I, el cual se recibió el 2000-11-07 (fecha del
depósito original).

IV. RECIBO DE UNA SOLICITUD DE TRANSFORMACION

La presente Autoridad Depositaria Internacional recibió el microorganismo
identificado bajo la sección I el ____ (fecha del depósito original) y re-
cibió la solicitud de transformación del depósito original de conformidad
con el Tratado de Budapest el ____ (fecha del recibo de la solicitud de
transformación).

V. AUTORIDAD DEPOSITARIA INTERNACIONAL

Nombre: DSMZ-DEUTSCHE SAMMLUNG VON
MIKROORGANISMEN UND ZELLKULTUREN GmbH
Dirección: Mascheroder Weg 1b
D-38124 Braunschweig

Firma de la persona autorizada para representar a la Autoridad Depositaria
Internacional:

(firma ilegible)
Fecha: 2000-11-13

TRATADO DE BUDAPEST SOBRE EL RECONOCIMIENTO
INTERNACIONAL DEL DEPÓSITO DE MICROORGANISMOS
PARA PROPOSITOS DE PROCEDIMIENTOS DE PATENTE

FORMULARIO INTERNACIONAL

Aventis Pharma AG
Industriepark Michst
65926 Frankfurt am Main

CERTIFICACION DE CAPACIDAD DE VIDA
expedida conforme a la Norma 10.2 por la
AUTORIDAD DEPOSITARIA INTERNACIONAL
identificada al pie de esta página

I. DEPOSITANTE

Nombre: Aventis Pharma Deutschland GmbH
Dirección: D-65926 Frankfurt/Main

II. IDENTIFICACION DEL MICROORGANISMO

Número de ingreso otorgado por la AUTORIDAD DEPOSITARIA INTERNACIONAL:
DSM 13834

Fecha del depósito: 2000-11-07

III. CERTIFICACION DE CAPACIDAD DE VIDA

La capacidad de vida del microorganismo mencionado en II fue sometida a
prueba en la fecha 2000-11-07.

En ese momento el microorganismo

- (X) estaba en condiciones de vivir
() ya no estaba en condiciones de vivir

IV. CONDICIONES BAJO LAS CUALES SE LLEVO A CABO LA PRUEBA DE LA CAPACIDAD
DE VIDA: -

V. AUTORIDAD DEPOSITARIA INTERNACIONAL

Nombre: DSMZ-DEUTSCHE SAMMLUNG VON
MIKROORGANISMEN UND ZELLKULTUREN GmbH

Dirección: Mascheroder Weg 1b
D-38124 Braunschweig

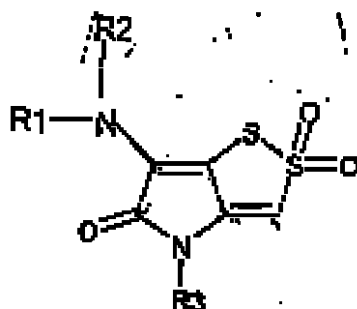
Firma de la persona autorizada para representar a la Autoridad Depositaria
Internacional:

{Firma ilegible}

Fecha: 2000-11-13

Reivindicaciones

1. El uso de un compuesto de la fórmula I



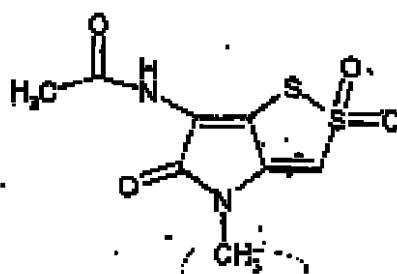
en la cual

R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente entre: H, alquilo y acilo,

y sus sales y derivados fisiológicamente tolerados en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

2. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R1 es acilo, R2 es H y R3 es alquilo.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el compuesto es dióxido de ticlutina de la fórmula II



4. Un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula I, procedimiento que comprenda cultivar el microorganismo *Nocardia species* ST 100692, DSM 13834, o mutantes o variantes de él bajo condiciones aeróbicas en un medio nutriente que contiene fuentes de carbono y nitrógeno hasta que en el medio nutriente esté presente por lo menos un compuesto de la fórmula I, y aislar y purificar el compuesto.

5. Un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula I, procedimiento que comprende cultivar el microorganismo *Nocardioopsis* species ST 100692, DSM 13834, o mutantes o variantes de él bajo condiciones aeróbicas en un medio nutriente que contiene fuentes de carbono y nitrógeno hasta que en el medio nutriente esté presente tiotulin, aislar y purificar el tiotulin, y convertirlo en por lo menos un compuesto de la fórmula I.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, procedimiento que comprende además convertir el mencionado compuesto de la fórmula I en una sal fisiológicamente tolerada, en un derivado, o en una sal de dicho derivado fisiológicamente tolerada.

7. *Nocardioopsis* species ST 100692 (DSM 13834) 

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 September 2002 (19.09.2002)

(10) International Publication Number
WO 02/072089 A3

(51) International Patent Classification: A61K 31/407,
A61P 25/00

(21) International Application Number: PCT/EP02/01915

(22) International Filing Date: 23 February 2002 (23.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
01105959.9 9 March 2001 (09.03.2001) EP

CZ, DK, DM, DX, EC, EE, ES, FI, GB, GT, HE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NI, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CN, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NI, SN, TD, TG).

(71) Applicant: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH (DE/DU); Hirtlingstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DHL)

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(72) Inventors: EDER, Claudia; Hirschheimer Strasse 7, 65719
Hofheim (DR); KURZ, Michael; Hirsbergweg 7, 65719
Hofheim (DI); WINK, Joachim; Magelburger Strasse
14, 63322 Rödermark (DE).

(86) Date of publication of the international search report:
14 November 2002

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: USE OF THIOUSITIN DIOXIDE AND ITS DERIVATIVES IN THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT FOR THE TREATMENT OF CNS DISORDERS AND A PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF

(57) Abstract: Use of thioisatin dioxide and its derivatives in the manufacture of a medicament, and a process for the preparation thereof. The present invention relates to the use of thioisatin dioxide and its derivatives in the manufacture of a medicament for the treatment of CNS disorders, to a process for the production thereof by fermentation of the microorganism *Nocardia* species ST 100692, DSM 13834, and to the microorganism *Nocardia* species ST 100692, DSM 13834.

WO 02/072089 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC 02/01915

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/407 A61P25/08

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 12543 A (CHEN GENHUI ; LI JIANXIONG (CA); WEBSTER JOHN MALCOLM (CA)) 18 March 1999 (1999-03-18) cited in the application the whole document	1-3
A	WO 96 32396 A (WEBSTER JOHN MALCOLM ; LI JIANXIONG (CA); CHEN GENHUI (CA)) 17 October 1996 (1996-10-17) cited in the application the whole document	1-3

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"X" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

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

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

"O" document relating 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 documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but used to understand the principle or theory underlying the invention

"C" 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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 2002

Date of mailing of the international search report

23.06.02

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 18 Patent Court
NL - 2200 HP Rijswijk
Tel (+31-70) 940-2040, Telex 31 431 upo nl
Fax (+31-70) 940-2010

Authorized officer

Trifilieff-Riole, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

h
ional application No.
PCT/EP 82/01915

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-3

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-3

2. Claims: 4-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

indicates no patent family members

International Application No

PL., .P 02/01915

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WD 9912543	A	18-03-1999	CA 2212237 A1	05-03-1999
			AU 9057098 A	29-03-1999
			WO 9912543 A1	18-03-1999
			CN 1360891 A	31-07-2002
			CN 1276723 T	13-12-2000
			EP 1009401 A1	21-06-2000
			JP 2001515861 T	25-09-2001

WD 9632396	A	17-10-1996	AU 5264796 A	30-10-1996
			CA 2217957 A1	17-10-1996
			WO 9632396 A1	17-10-1996
			US 6316476 B1	13-11-2001

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE CONFORMIDAD CON
EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

- (19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
- (43) Fecha de publicación internacional: 19 Septiembre 2002
- (10) Número de publicación internacional: WO 02/07089 A3

PCT

- (51) Clasificación internacional de patentes: A61K 31/407,
A61P 25/00
- (21) Número de referencia internacional: PCT/EP02/01915
- (22) Fecha de solicitud internacional: 23 Febrero 2002
- (25) Idioma de presentación: Inglés
- (26) Idioma de publicación: Inglés
- (30) Fechas referentes a la prioridad:
01105959.9 9 Marzo 2001 EP
- (71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
[DE/DE]; Brünningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)
- (72) Inventores:
EDER, Claudia; Flörsheimer Strasse 7, 65719 Hofheim
(DE). KURZ, Michael; Erloweg 7, 65719 Hofheim (DE).
WINK, Joachim; Magdeburger Strasse 14, 63322 Rödermark
(DE).
- (81) Países designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM,
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Países designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasia

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- Con Reporte de Búsqueda Internacional.
- Antes de expirar el periodo dispuesto para enmendar las reivindicaciones, será publicada nuevamente si se reciben tales enmiendas.

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional: 14 Noviembre 2002

Para una explicación de los códigos de dos letras y las otras abreviaturas, se hace referencia a las explicaciones ("Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas") al principio de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: Uso de dióxido de tiolutin y sus derivados en la manufactura de un medicamento, y un procedimiento para su preparación.

(57) Resumen: Uso de dióxido de tiolutin y sus derivados en la manufactura de un medicamento, y un procedimiento para su preparación. La presente invención se refiere al uso de dióxido de tiolutin y sus derivados en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, a un procedimiento para su producción mediante fermentación del microorganismo *Nocardioopsis* species ST 100692, DSM 13834, y al microorganismo *Nocardioopsis* species ST 100692, DSM 13834.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/01915

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO

IPK 7 A61/K31/407 A61P25/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o tanto con la clasificación nacional como con la IPK.

B. AREAS BUSCADAS

Material mínimo de examen sometido a búsqueda (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación):

IPK 7 A61K

Documentación buscada que no hace parte del material mínimo de examen, si ella pertenece a las áreas buscadas: -

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, términos de búsqueda usados)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documento	No. de reivindicación relevante
A	WO 99 12543 A (CHEN GENHUI; LI JIANXIONG (CA); WEBSTER JOHN MALCOLM (CA)) 18 Marzo 1999 citado en la solicitud todo el documento	1-3
A	WO 96 32396 A (WEBSTER JOHN MALCOLM; LI JIANXIONG (CA); CHEN GENHUI (CA)) 17 Octubre 1996 citado en la solicitud todo el documento	1-3

 En la continuación del Campo C se citan otros documentos

X Ver en Anexo miembros de la familia de patentes

* Categorías especiales de los documentos citados:

"A" Documento que define el estado general de la técnica y que no es considerado como particularmente relevante.

- "T" Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no esté en conflicto con la solicitud pero que se cita para comprender el principio o la teoría subyacente a la invención.
- "X" Documento de particular relevancia; la invención reivindicada no puede ser considerada novedosa o no puede ser considerada basada en una actividad inventiva cuando el documento se toma individualmente
- "Y" Documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención reivindicada involucre un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o con varios de dichos documentos, siendo tal combinación obvia para las personas que tienen experiencia en este campo de la técnica.

Fecha de la conclusión de la búsqueda internacional:
24 de Junio del 2002

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional:
03/09/2002

Nombre y dirección postal de la autoridad internacional de búsqueda:
Oficina Europea de Patentes
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 EV Rijswijk

Funcionario autorizado:
Trifilieff-Riolo, S

Observaciones respecto a la unidad de la invención

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, de la siguiente manera:

Ver Hoja adicional

- El solicitante no pagó oportunamente los honorarios adicionales requeridos. Por consiguiente este Reporte de Búsqueda Internacional se limita a la invención primeramente mencionada en las reivindicaciones; dicha invención es cubierta por las reivindicaciones Nos.: 1-3

Hoja adicional

La Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, de la siguiente manera:

1. Reivindicaciones: 1-3
2. Reivindicaciones: 4-7

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros del grupo de patentes

Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/01915

Documento Patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
W= 9912543 A	18-03-1999	CA 2212237 A1	05-03-1999
		AU 9057098 A	29-03-1999
		WO 9912543 A1	18-03-1999
		CN 1360981 A	31-07-2002
		CN 1276723 T	13-12-2000
		EP 1009401 A1	21-06-2000
		JP 2001515861 T	25-09-2001

WO 9632396 A	17-10-1996	AU 5264796 A	30-10-1996
		CA 2217957 A1	17-10-1996
		WO 9632396 A1	17-10-1996
		US 6316476 B1	13-11-2001

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present International application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

PCT/EP 0 2 / 0 1 9 1 5	
International Application No.	
23 FEB 2002	(23.02.2002)
International Filing Date	
EUROPEAN PATENT OFFICE	
PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name of receiving Office and "PCT International Applicant"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum)	2001/0016

Box No. I TITLE OF INVENTION
Use of thiodin dioxide and its derivatives in the manufacture of a medicament, and a process for the preparation thereof

Box No. II APPLICANT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Brüningstraße 50 65929 Frankfurt Germany	☐ This person is also inventor Telephone No. (069) 305-7100 Facsimile No. (069) 357175 Telex No.
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☒ all designated states ☐ all designated states except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the state indicated in the Supplement box	

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.) EDER, Claudie Flörsholmer Str. 7 65719 Hofheim GERMANY	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated states ☐ all designated states except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the state indicated in the Supplement box	

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
--	--

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE: OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent international authorities as: ☐ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Patent- und Lizenzabteilung Industriepark Höchst, Geb. K 801 65926 Frankfurt	Telephone No. (069) 305-7100 Facsimile No. (069) 357175 Telex No.

☒ Address for correspondence: Mark this check-box when no agent or common representative has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address at which correspondence should be sent.	
---	--

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.) KURZ, Michael Erlenweg 7 85719 Hofheim GERMANY	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.) WINK, Joachim Magdeburger Straße 14 63322 Rödenmark GERMANY	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.) A.	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Sheet No. 3

Part No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; or leave one unmarked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ **AP** ARIPO Patents: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☐ **EA** Eurasian Patents: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☐ **EP** European Patents: AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ **OA** OAPI Patents: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

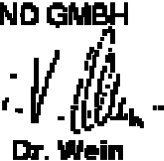
- | | | |
|--|---|---|
| ☒ AR United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☐ NZ New Zealand |
| ☐ AG Antigua and Barbuda | ☐ HR Croatia | ☐ OM Oman |
| ☐ AL Albania | ☐ HU Hungary | ☐ PH Philippines |
| ☐ AM Armenia | ☐ ID Indonesia | ☐ PL Poland |
| ☐ AT Austria | ☐ IL Israel | ☐ PT Portugal |
| ☐ AU Australia | ☐ IN India | ☐ RO Romania |
| ☐ AZ Azerbaijan | ☐ IS Iceland | ☐ RU Russian Federation |
| ☐ BA Bosnia and Herzegovina | ☐ JP Japan | |
| ☐ BB Barbados | ☐ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☐ BG Bulgaria | ☐ KG Kyrgyzstan | ☐ SE Sweden |
| ☐ BR Brazil | ☐ KP Democratic People's Republic of Korea | ☐ SG Singapore |
| ☐ BY Belarus | ☐ KR Republic of Korea | ☐ SI Slovenia |
| ☐ BZ Belize | ☐ KZ Kazakhstan | ☐ SK Slovakia |
| ☐ CA Canada | ☐ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☐ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☐ LK Sri Lanka | ☐ TJ Tajikistan |
| ☐ CN China | ☐ LR Liberia | ☐ TM Turkmenistan |
| ☐ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☐ TN Tunisia |
| ☐ CR Costa Rica | ☐ LT Lithuania | ☐ TR Turkey |
| ☐ CU Cuba | ☐ LU Luxembourg | ☐ TT Trinidad and Tobago |
| ☐ CZ Czech Republic | ☐ LV Latvia | |
| ☐ DE Germany | ☐ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☐ DK Denmark | ☐ MD Republic of Moldova | ☐ UA Ukraine |
| ☐ DM Dominica | | ☐ UG Uganda |
| ☐ DZ Algeria | ☐ MG Madagascar | ☐ US United States of America |
| ☐ EC Ecuador | ☐ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | |
| ☐ EE Estonia | ☐ MN Mongolia | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☐ ES Spain | ☐ MW Malawi | ☐ VN Viet Nam |
| ☐ FI Finland | ☐ MX Mexico | ☐ YU Yugoslavia |
| ☐ GB United Kingdom | ☐ MZ Mozambique | ☐ ZA South Africa |
| ☐ GD Grenada | ☐ NO Norway | ☐ ZM Zambia |
| ☐ GE Georgia | | ☐ ZW Zimbabwe |
| ☐ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ **GQ** Equatorial Guinea
- ☐
- ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that these additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

26
KofEP

Box No. VI PRIORITY CLAIM ☐ Further priority claims are contained in the Supplemental Box												
The priority of the following earlier application(s) is/are claimed:												
Filing Date of earlier application (day-month-year)	Number of earlier application	Where earlier application is:										
		National application: country	Regional application: regional office	International application: receiving office								
Item(1) 9. March 2001 09.03.2001	01105959.9	[EP] ^{AA}	EP ^A									
Item(2)												
Item(3)												
☐ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s):												
<i>* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 1.10(b)(iii), See Supplemental Box.</i>												
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY												
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the new-ether code may be used): ISA /		Request to use results of earlier search: reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): Date (day-month-year): Number: Country (or regional Office):										
Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING												
This international application contains the following number of sheets: request: 4 description (excluding sequence listing part): 13 claims: 2 abstract: 1 drawings: sequence listing part of description: Total number of sheets: 40		This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. ☒ fee calculation sheet 2. ☐ separate signed power of attorney 3. ☐ copy of signed power of attorney reference number, if any 4. ☐ statement explaining lack of signature 5. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s) 1 6. ☐ translation of international application into (language(s) : 7. ☒ separate indications concerning deposited microorganisms or other biological material 8. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. ☐ other (specify):										
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application: English										
Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT												
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)												
 Dr. Jacob  Dr. Wein												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; padding: 5px;"> 1. Date of actual receipt of the purported international application: 09.03.02 23 FEB 2002 </td> <td style="width: 40%; padding: 5px;"> 2. Drawings: ☐ received; NONE ☐ not received; </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;"> 3. Corrected date of actual receipt due to late but duly received papers or drawings completing the purported (national/regional) application: </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;"> 4. Date of timely receipt of the required translations under PCT Article 11(2): </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> 5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA / </td> <td style="padding: 5px;"> 6. ☐ Transmitted of search copy delayed until search fee is paid </td> </tr> </table>					1. Date of actual receipt of the purported international application: 09.03.02 23 FEB 2002	2. Drawings: ☐ received; NONE ☐ not received;	3. Corrected date of actual receipt due to late but duly received papers or drawings completing the purported (national/regional) application:		4. Date of timely receipt of the required translations under PCT Article 11(2):		5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmitted of search copy delayed until search fee is paid
1. Date of actual receipt of the purported international application: 09.03.02 23 FEB 2002	2. Drawings: ☐ received; NONE ☐ not received;											
3. Corrected date of actual receipt due to late but duly received papers or drawings completing the purported (national/regional) application:												
4. Date of timely receipt of the required translations under PCT Article 11(2):												
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmitted of search copy delayed until search fee is paid											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; padding: 5px;"> Date of receipt of the second copy by the International Bureau: </td> <td style="width: 40%; padding: 5px;"> For International Bureau use only </td> </tr> </table>					Date of receipt of the second copy by the International Bureau:	For International Bureau use only						
Date of receipt of the second copy by the International Bureau:	For International Bureau use only											

Solicitud PCT

El suscrito solicita que
la presente solicitud internacional
sea tratada de conformidad con el Acuerdo sobre
Cooperación Internacional en el Area de Patentes

Número de referencia internacional: PCT/EP 02/01915

Fecha de solicitud internacional: 23 febrero 2002

Nombre de la oficina receptora

y "solicitud PCT internacional": OFICINA EUROPEA DE PATENTES
SOLICITUD INTERNACIONAL PCT

Número de referencia del solicitante o del abogado: 2001/0015

CAMPO No. I TITULO DE LA INVENCIÓN

Uso de dióxido de tiolutin y sus derivados en la manufactura
de un medicamento, y un procedimiento para su preparación.

CAMPO No. II SOLICITANTE

Nombre y dirección:

*(Apellido, nombre; en el caso de personas jurídicas nombre
oficial completo. En la dirección hay que indicar el código
postal y el nombre del país. El país indicado en este campo es
el país del domicilio del solicitante si a continuación no se
indica ningún país del domicilio.).*

Aventis Pharma Deutschland GmbH

Brünnigstrasse 50

D-65929 Frankfurt

Alemania

Nacionalidad (país): Alemania (DE)

Domicilio (país): Alemania (DE)

Esta persona es solicitante para los siguientes países: todos
los países de la designación.

Campo No. III OTROS SOLICITANTES Y/U (OTROS) INVENTORES**Nombre y dirección:**

(Apellido, nombre; en el caso de personas jurídicas nombre oficial completo. En la dirección hay que indicar el código postal y el nombre del país. El país indicado en este campo es el país del domicilio del solicitante si a continuación no se indica ningún país del domicilio.)

EDER, Claudia

Flörsheimer Str. 7

65719 Hofheim

Alemania

Esta persona es: Únicamente inventor

Otros solicitantes y/u (otros) inventores se mencionan en una Hoja de continuación de este Campo.

Campo No. IV ABOGADO O REPRESENTANTE COLECTIVO;**O DIRECCION POSTAL****Nombre y dirección:**

(Apellido, nombre; en el caso de personas jurídicas nombre oficial completo. En la dirección hay que indicar el código postal y el nombre del país.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH

Departamento de Patentes y Licencias

Industriepark Höchst

Edificio K 201

D-65926 Frankfurt

Alemania

X Dirección postal: Hay que poner una X en esta casilla cuando no se ha nombrado un abogado o un representante colectivo y en lugar de ello se ha indicado una dirección postal particular en el campo anterior.

Continuación del**Campo No. III OTROS SOLICITANTES Y/U (OTROS) INVENTORES****Nombre y dirección:**

(Apellido, nombre; en el caso de personas jurídicas nombre

oficial completo. En la dirección hay que indicar el código postal y el nombre del país. El país indicado en este campo es el país del domicilio del solicitante si a continuación no se indica ningún país del domicilio.)

KURZ, Michael

Erlenweg 7

65719 Hofheim

Alemania

Esta persona es: Únicamente inventor

Nombre y dirección:

(Apellido, nombre; en el caso de personas jurídicas nombre oficial completo. En la dirección hay que indicar el código postal y el nombre del país. El país indicado en este campo es el país del domicilio del solicitante si a continuación no se indica ningún país del domicilio.)

WINK, Joachim

Magdeburger Straße 14

63322 Rödermark

Alemania

Esta persona es: Únicamente inventor

Campo No. V DESIGNACION DE PAISES

Se hacen las siguientes designaciones de conformidad con la norma 4.9 inciso a:

Patente regional:

AP: Patente Aripo: GE Gana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudán, SL Sierra Leone, SZ Swazilandia, TZ República Unida de Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe y todo otro país que sea país miembro del Protocolo de Harare y país contratante del PCT

EA: Patente Eurasia: AM Armenia, AZ Aserbayán, BY Belarus, KG Kirguistán, KZ Kazajstán, MD República Moldavia, RU Federación Rusa, TJ Tayikistán, TM Turkmenistán y todo otro país que sea país miembro del Acuerdo de Patentes de Eurasia y país contratante del PCT

- EP: Patente Europea: AT Austria, BE Bélgica, CH&LI Suiza y Liechtenstein, CY Chipre, DE Alemania, DK Dinamarca, ES España, FI Finlandia, FR Francia, GB Reino Unido, GR Grecia, IE Irlanda, IT Italia, LU Luxemburgo, MC Mónaco, NL Países Bajos, PT Portugal, SE Suecia, TR Turquía y todo otro país que sea país miembro del Acuerdo de Patentes Europeas y país contratante del PCF
- OA: Patente OAPI: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF República Centroafricana, CG Congo, CI Costa de Marfil, CM Camerún, GA Gabón, GN Guinea, GQ Guinea Ecuatorial, GW Guinea Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NR Nigeria, SN Senegal, TD Chad, TG Togo y todo otro país que sea país miembro del OAPI y país contratante del PCF (en el caso de que se desee otro tipo de protección legal u otro procedimiento, por favor indicarlo a continuación)
-

Patente nacional

(en el caso de que se desee otro tipo de protección legal u otro procedimiento, por favor indicarlo a continuación del nombre del respectivo país):

AE Emiratos Árabes Unidos, AG Antigua y Bermuda, AL Albania, AM Armenia, AT Austria, AU Australia, AZ Azerbaiyán, BA Bosnia Herzegovina, BB Barbados, BG Bulgaria, BR Brasil, BY Belarus, BZ Belice, CA Canadá, CH & LI Suiza y Liechtestein, CN China, CO Colombia, CR Costa Rica, CU Cuba, CZ República Checa, DE Alemania, DK Dinamarca, DM Dominica, DZ Argelia, EC Ecuador, EE Estonia, ES España, FI Finlandia, GB Reino Unido, GD Grenada, GE Georgia, GH Ghana, GM Gambia, HR Croacia, HU Hungría, ID Indonesia, IL Israel, IN India, IS Islandia, JP Japón, KE Kenia, KG Kirguistán, KP República Democrática Popular de Corea, KR República de Corea, KZ Kazajistán, LC Santa Lucía, LK Sri Lanka, LR Liberia, LS Lesotho, LT Lituania, LU Luxemburgo, LV Letonia, MA Marruecos, MD República Moldavia, MG Madagascar, MK ex-República Yugoslava de Macedonia, MN Mongolia, MW

Malawi, MX México, MZ Mozambique, NO Noruega, NZ Nueva Zelanda, OM Omán, PH Filipinas, PL Polonia, PT Portugal, RO Rumania, RU Federación Rusa, SD Sudán, SE Suecia, SG Singapur, SI Eslovenia, SK Eslovaquia, Sierra Leona, TJ Tayikistán, TM Turkmenistán, TN Túnez, TR Turquía, TT Trinidad y Tobago, TZ República Unida de Tanzania, UA Ucrania, UG Uganda, UZ Uzbekistán, VN Vietnam, YU Yugoslavia, ZA Suráfrica, ZM Zambia, ZW Zimbawe.

Casillas para la designación de países que han ingresado al PCT posteriormente a la publicación de este formato:

Aclaración respecto a las designaciones preventivas: Adicionalmente a las designaciones arriba mencionadas, el solicitante de conformidad con la norma 4.9 inciso b realiza todas las otras designaciones permisibles según el PCT, exceptuando las designaciones mencionadas en el Campo Adicional que están excluidas de esta aclaración. El solicitante declara que estas designaciones adicionales están bajo la reserva de una confirmación, y que toda designación adicional que no sea confirmada antes de 15 a partir de la fecha de la prioridad se considera retirada por el solicitante. *(La confirmación (incluyendo los honorarios) debe llegar a la Oficina Receptora antes del plazo de 15 meses.)*

Campo No. VI REIVINDICACION DE PRIORIDAD

Renglón (1)

Fecha de presentación de la anterior solicitud:

9 Marzo 2001

Número de referencia de la anterior solicitud: 01105959.9

Solicitud nacional: País Alemania (DE)

Campo No. VII AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la autoridad de búsqueda internacional (ISA):

(en el caso de que para la realización de la búsqueda internacional sean competentes más de dos autoridades de búsqueda internacional, entonces indique las autoridades elegidas por

Usted, se puede utilizar el código de dos letras):

ISA /

Campo No. VIII LISTA DE CONTROL; IDIOMA DE PRESENTACION

Esta solicitud internacional contiene el siguiente número de páginas:

Solicitud: 4

Descripción (sin parte de protocolo de secuencia): 13

Reivindicaciones: 2

Resumen: 1

Dibujos: -

Total de páginas: 20

A esta solicitud internacional se anexan los siguientes documentos:

1. ☒ Hoja para cálculo de honorarios
2. ☐ Poder firmado separado
3. ☐ Copia del poder general; número de referencia: 36963
4. ☐ Razón para la ausencia de una firma
5. ☒ Documentos de prioridad, identificados en el Campo No. VI por el siguiente número de línea:
6. ☐ Traducción de la solicitud internacional al siguiente idioma:
7. ☒ Datos separados respecto a microorganismos entregados u otro material biológico entregado
8. ☐ Protocolo de las secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos en forma legible por computador
9. ☐ Otros (indicar individualmente):

Dibujo de figuras que deban publicarse con el resumen (No.): -

Idioma en que se presenta la solicitud internacional: Inglés

Campo No. IX FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL ABOGADO

El nombre del signatario se ha de repetir al lado de la firma y, si ello no resulta evidente en la solicitud, se debe escribir la función que desempeña esta persona.

Aventis Pharma Deutschland GmbH

Dr. Jacobi (firma)

Dr. Wein (firma)

-----Para llenar por la Oficina receptora-----

1. Fecha efectiva de recibo de esta solicitud internacional:
23 Febrero 2002
2. Dibujos
_ Recibidos NINGUNO _ No recibidos
3. Fecha de recibo modificada por recibo posterior pero dentro del plazo establecido de documentos o dibujos para completar la solicitud internacional:
4. Fecha de recibo autorizado de las correcciones conforme al artículo 11(2) PCT:
5. Autoridad de búsqueda internacional (en caso de que sean competentes dos o más): ISA /
6. _ Envío del ejemplar de búsqueda aplazado hasta que se haya efectuado el pago de los honorarios de búsqueda

-----Para llenar por la Oficina Internacional-----

Fecha de recibo del ejemplar de las actas
en la Oficina Internacional:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPC published in the CAJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference DEAV2001/0015	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPPA/416)	
International application No. PCT/EP 02/ 01915	International filing date (day/month/year) 23/02/2002	Priority date (day/month/year) 09/03/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/407		
Applicant AYENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.14 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

There are also enclosed of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following issues:
- I ☒ Basis of the report
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; objections and explanations supporting such statements
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26/09/2002	Date of completion of this report 25/03/2003
Name and mailing address of the IPRA/  European Patent Office D-85576 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epma d Fax: (+49-89) 2399-4665	Authorized officer P RISTER W K Tel. (+49-89) 2399 2828 

Form PCT/IPPA/406 (cover sheet) P20475 (October 2001)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP 02/01915

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1 (e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

TRATADO DE COOPERACION EN PATENTES

PCT

REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL

(Artículo 36 y Norma 70 PCT)

(Reporte fundamentado de acuerdo con la Comunicación del Presidente de la EPO en el OJ11/2001)

Referencia del solicitante o abogado: DEAV2001/0415

PROCEDIMIENTO ADICIONAL: Ver Comunicación sobre el envío del reporte de examen internacional provisional (Formato PCT/IPEA/416)

No. de referencia internacional: PCT/EP 02/01915

Fecha de solicitud internacional: 23.02.2002

Fecha de prioridad: 09/03/2001

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o Clasificación Nacional e IPK: A61K 31/407

Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. La autoridad encargada del examen internacional provisional elaboró el reporte del examen internacional provisional y lo envió al solicitante de conformidad con el Artículo 36
2. Este REPORTE comprende en total 2 hojas incluyendo esta hoja de cubierta

— Además se adjuntan a este reporte ANEXOS; se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos que fueron modificados y son fundamento de este reporte, y/u hojas con correcciones efectuadas por esta autoridad (ver Norma 70.16 y Sección 607 de las Pautas Administrativas del PCT).

Estos Anexos comprenden en total hojas.

3. Este reporte contiene informaciones y las correspondientes páginas respecto a los siguientes puntos:

- | | |
|-----|---|
| I | <u>X</u> Base del reporte |
| II | — Prioridad |
| III | <u>X</u> Ninguna elaboración de un reporte sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial |
| IV | — Falta de unidad de la invención |
| V | <u>X</u> Verificación fundamentada conforme el artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva y la |

aplicabilidad industrial; documentos y explicaciones
para apoyar dicha verificación

- VI _ Determinados documentos citados
- VII _ Determinadas deficiencias de la solicitud internacional
- VIII _ Determinadas observaciones a la solicitud internacional

Fecha de entrega de la solicitud:

26.09.2002

Fecha de elaboración de este reporte:

25/03/2003

Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen in-
ternacional de provisional:

Oficina Europea de Patentes
D-80290 Munich

Funcionario autorizado:

F RSTER W K

REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL

No. de referencia internacional PCT/EP 02/01915

I. Base del reporte

La base de este reporte del examen preliminar internacional es la solicitud tal cual fue presentada originalmente

III. No-establecimiento de opinión respecto a novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

La cuestión de si la invención reivindicada es novedosa, si involucra actividad inventiva o si es aplicable industrialmente no ha sido objeto del examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no han sido sometidas a búsqueda (Artículo PCT 17(2)(a) o (3) y Norma 56.1(e)); ver también el reporte de búsqueda internacional.

V. Constatación fundamentada según Norma 56.2(a)(ii) respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

En la medida que se efectuó el examen preliminar internacional (ver punto III arriba), se señala lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención tal como está definida en las reivindicaciones cumple con los criterios mencionados en el Artículo PCT 33(1), es decir parece ser novedosa e involucrar actividad inventiva.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA ()	INCOMPLETA ()
--------------	----------------

DISEÑO INDUSTRIAL ()	
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	() ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	() ()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	() ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	() ()

COMPLETA ()	INCOMPLETA ()
--------------	----------------

ESQUEMA DE TRAZADO ()	
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	() ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	() ()
- Representación gráfica del esquema de trazado	() ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	() ()

COMPLETA ()	INCOMPLETA ()
--------------	----------------

Firma Responsable: *Audrea Posse*

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

Oficio N° 10125

ASUNTO:	Radicación N°	03-77713
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/01915
	Fecha inicio fase nacional	09/10/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

27 NOV. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.