

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-43908

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO AMIDAS DE ACIDO ANTRANILICO Y USO FARMACEUTICO DE LAS MISMAS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C 94L 21.1/38 ; A61K31/166
A61K31/167

71. SOLICITANTE NOVARTIS AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C., MAYO 12 , 2004

QF

SS.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04443900 00000000
Fecha (AMD) 2004-05-12 16:49:43
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 07

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE.

1

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

Capítulo I

☒ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre **NOVARTIS AG**

Dirección Lichtstrasse 35, CH -4058
Basilea

Nacionalidad o Domicilio Basilea, Suiza

Lugar de Constitución Suiza

Teléfono 41813241111 Fax 418 13227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

CC ☐ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección Cra 11A No 94-76 (Of 305)

Teléfono 6 162051/61 Fax 6 161889

E-mail tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

CC ☒ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Número 39 779 452T P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre **VER ANEXOS**

Dirección

Nacionalidad o domicilio

5 **PCT (88)**

Solicitud Internacional No PCT/EP02/12445

Fecha Noviembre 7, 2002

Publicación Internacional No WO 03/040101 A1

Fecha Mayo 16, 2003

6 **TÍTULO (54)** AMIDAS DE ACIDO ANTRANILICO Y USO FARMACÉUTICO
DE LAS MISMAS.

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07D 213/38 // A61K31/166, A61K31/167

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

REINO UNIDO

REINO UNIDO

(32) Fecha

Noviembre 8, 2001

Junio 5, 2002

(31) Número de Solicitud

0126901 8

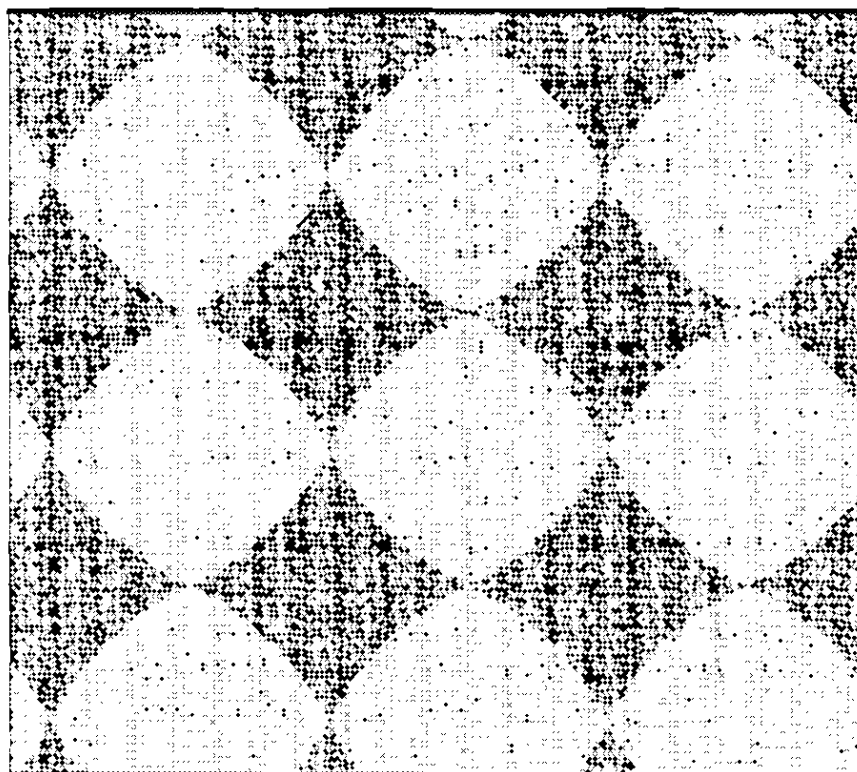
0212917 9

9 **Comprobante de pago No.** D4 - 33 951

Fecha Abril 28, 2004

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros * Opinión Escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

C.C. 39.778.452 DE Usaquén, T.P. 68.228

CA 2662/PCT

2662

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04043900 00000000
Fecha (RMA): 2004-05-12 16:19:43
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 87

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 33,951
FECHA : ABRIL 28 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4992970	27/04/2004	8,251,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

BOLD, Guido

(Bleumatthöhe 16, CH-5073 Gipf-Oberfrick, Suiza);

2.)

FURET, Pascal

(24, rue du Riegelsbourg, F-68800 Thann, Francia);

3.)

MANLEY, Paul, William

(Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim, Suiza).

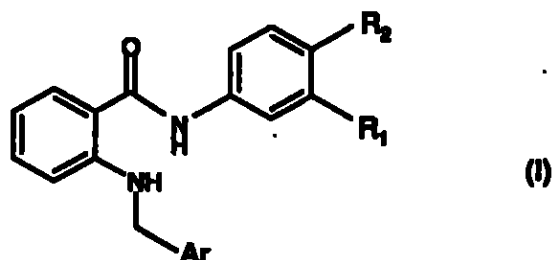
Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"AMIDAS DE ACIDO ANTRANILICO Y USO FARMACÉUTICO DE LAS MISMAS"**.

Clase: C07D 213/38

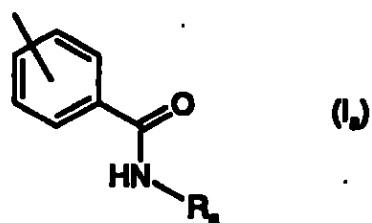

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

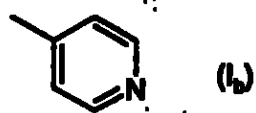
La invención se refiere a derivados de amida de ácido antranílico de la fórmula I:



10 en donde Ar está representado por la sub-fórmula I_a:



15 en donde R₂ representa H o alquilo inferior, R₁ representa H o perfluoroalquilo inferior, y R₂ representa H, halógeno, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior; o Ar está representado por la subfórmula I_b,



25 y R₁ representa perfluoroalquilo inferior, y R₂ representa bromo, yodo, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos

de carbono, o alquínilo inferior, o R_1 representa H, y R_2 representa flúor, bromo, yodo, etilo, alquilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquínilo inferior; a N-óxidos y tautómeros de los mismos, y a sales de estas amidas de ácido
5 antranílico, sus N-óxidos y tautómeros; a procesos para su preparación; a su aplicación en el tratamiento del cuerpo humano o animal, al uso de los mismos - solos o en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos diferentes - para el tratamiento en especial de una enfermedad neoplástica, tal como una
10 enfermedad tumoral, de retinopatía o degeneración macular relacionada con la edad; a un método para el tratamiento de estas enfermedades en animales; y al uso de este compuesto - solo o en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos diferentes - para la fabricación de una preparación farmacéutica para
15 el tratamiento de una enfermedad neoplástica, de retinopatía, o degeneración macular relacionada con la edad.

AMIDAS DE ACIDO ANTRANILICO Y USO FARMACEUTICO DE LAS
MISMAS

La invención se refiere a nuevos derivados de amida de ácido
5 antranílico, a procesos para la preparación de los mismos, a su
aplicación en un proceso para el tratamiento del cuerpo humano o
animal, al uso de los mismos - solos o en combinación con uno o más
compuestos farmacéuticamente activos diferentes - para el
tratamiento especialmente de una enfermedad neoplástica, tal como
10 una enfermedad tumoral, de retinopatía y degeneración macular
relacionada con la edad; a un método para el tratamiento de esta
enfermedad en animales, especialmente en seres humanos, y al uso
de este compuesto - solo o en combinación con uno o más
compuestos farmacéuticamente activos - para la fabricación de una
15 preparación farmacéutica (medicamento) para el tratamiento de una
enfermedad neoplástica, de retinopatía o degeneración macular
relacionada con la edad.

Se sabe que ciertas enfermedades están asociadas con la
angiogénesis desregulada, por ejemplo las enfermedades
20 ocasionadas por la neovascularización ocular, tales como
retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular
relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma,
arteriosclerosis, enfermedades inflamatorias, tales como
enfermedades inflamatorias reumatoides o reumáticas, en especial
25 artritis, tal como artritis reumatoide, u otros desórdenes

inflamatorios crónicos, tales como asma crónico, aterosclerosis arterial o posterior a trasplante, endometriosis, y en especial enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias).

5 En el centro de la red que regula el crecimiento y la diferenciación del sistema vascular y sus componentes durante el desarrollo embrionario, el crecimiento normal, y en un amplio número de anomalías patológicas y enfermedades, está el factor angiogénico conocido como "Factor de Crecimiento Endotelial Vascular" (VEGF),
10 una glicoproteína dimérica enlazada con disulfuro de 46 kDa, junto con sus receptores celulares (ver Breier, G. y colaboradores, Trends in Cell Biology 6, 454-6 [1996]).

Los receptores de VEGF son tirosina-cinasas del receptor transmembranoso. Se conocen diferentes tipos del receptor de
15 VEGF, por ejemplo VEGFR-1, VEGFR-2, y VEGFR-3.

Un gran número de tumores humanos, en especial gliomas y carcinomas, expresan altos niveles de VEGF y sus receptores. Esto ha conducido a la hipótesis de que el VEGF liberado por las células tumorales podría estimular el crecimiento de los capilares
20 sanguíneos y la proliferación del endotelio tumoral de una manera parácrina, y por consiguiente, a través del mejor suministro sanguíneo, acelerar el crecimiento tumoral. Se ha obtenido una evidencia directa del papel del VEGF como un factor de angiogénesis tumoral *in vivo*, a partir de estudios en donde se inhibió la actividad
25 del VEGF mediante anticuerpos.

La angiogénesis se considera como un requisito previo absoluto para estos tumores que crecen más allá de un diámetro máximo de aproximadamente 1 a 2 milímetros; hasta este límite, se pueden suministrar oxígeno y nutrientes a las células tumorales mediante
5 difusión.

Tres mecanismos principales juegan una parte importante en la actividad de los inhibidores de angiogénesis contra los tumores: 1) la inhibición del crecimiento de los vasos, en especial de los capilares, hacia tumores en reposo vasculares, con el resultado de que no hay
10 un crecimiento tumoral neto debido al equilibrio que se logra entre la apoptosis y la proliferación; 2) la prevención de la migración de las células tumorales debido a la ausencia de flujo sanguíneo hacia y desde los tumores; y 3) la inhibición de la proliferación de células endoteliales, eliminando de esta manera el efecto estimulante del
15 crecimiento parácrino ejercido sobre el tejido circundante por las células endoteliales que revisten normalmente los vasos.

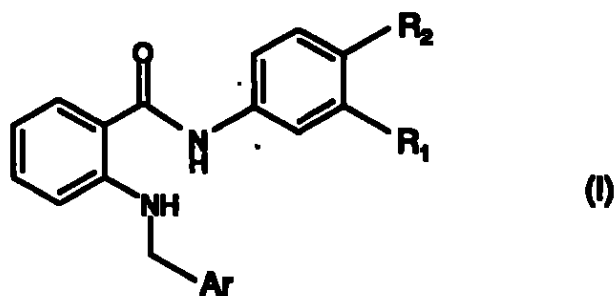
En la Publicación Internacional Número WO00/27820, se describen compuestos que pertenecen a la clase de amidas de ácido antranílico, cuyos compuestos se reporta que inhiben la actividad de
20 la tirosina-cinasa del receptor de VEGF, el crecimiento de tumores, y la proliferación celular dependiente de VEGF.

De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que los derivados de amida de ácido antranílico de la fórmula I, descritos más adelante, tienen propiedades farmacológicas convenientes, e
25 inhiben, por ejemplo, la actividad de la tirosina-cinasa del receptor

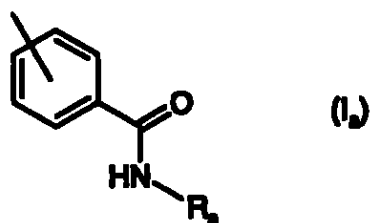
de VEGF, el crecimiento de tumores, y la proliferación celular dependiente de VEGF.

Los derivados de amida de ácido antranílico de la fórmula I son adecuados, por ejemplo, para utilizarse en el tratamiento de enfermedades, en especial en el tratamiento y también para la prevención de las enfermedades, en donde la inhibición de angiogénesis y/o de la tirosina-cinasa del receptor de VEGF muestre efectos benéficos.

La invención pertenece a amidas de ácido antranílico de la fórmula I:



en donde Ar está representado por la fórmula Ia:

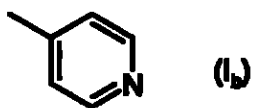


en donde R₃ representa H o alquilo inferior,

R₁ representa H o perfluoroalquilo inferior, y

R₂ representa H, halógeno, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior; o

Ar está representado por la subfórmula I_b:



5 y

R₁ representa perfluoroalquilo inferior, y

R₂ representa bromo, yodo, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior, o

R₁ representa H, y

10 R₂ representa flúor, bromo, yodo, etilo, alquilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior,

a N-óxidos y tautómeros de las mismas,

y a sales de estas amidas de ácido antranílico, a sus N-óxidos y sus
15 tautómeros.

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, tienen de preferencia, dentro del contexto de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera:

20 El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7, en especial hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados, con ramificación individual o múltiple.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, las
25 sales, y similares, se toma para significar también un compuesto,

sal, o similar individual.

Cualesquiera átomos de carbono asimétricos (por ejemplo, en los compuestos de la fórmula I, en donde R₉ es alquilo inferior) pueden estar presentes en la configuración (R), (S), ó (R,S), de preferencia en la configuración (R) ó (S). Por consiguiente, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, de preferencia como diaestereómeros puros de enantiómeros.

La invención también se refiere a los posibles tautómeros de los compuestos de la fórmula I.

En la modalidad preferida, alquilo tiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono, y es en especial alquilo inferior.

Alquilo inferior es de preferencia alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, de preferencia desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4 átomos de carbono, y es lineal o ramificado; de preferencia, alquilo inferior es butilo, tal como butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, propilo, tal como propilo normal o isopropilo, etilo, o de preferencia metilo.

El término "perfluoroalquilo inferior", como se utiliza en la presente, significa un radical de alquilo inferior en donde todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de flúor.

Halógeno es en especial flúor, cloro, bromo, o yodo, en especial flúor, cloro, o bromo.

Estas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de

los compuestos de la fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico, o sulfámico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexancarboxílico, ácido adamantancarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metan- ó etan-sulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 1,5-naftalendisulfónico, ácido 2-, 3-, ó 4-metilbencensulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil-, ó N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (donde

sea aplicable, en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por consiguiente, éstas son las preferidas.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en la forma libre y aquéllos en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, debe entenderse para referirse también a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente.

Los compuestos de la fórmula I y los N-óxidos de los mismos tienen valiosas propiedades farmacológicas, como se describe anteriormente en la presente y posteriormente en la presente.

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de tirosina-cinasa del receptor de VEGF se puede demostrar como sigue:

Prueba para determinar la actividad contra la tirosina-cinasa del receptor de VEGF. La prueba se conduce utilizando la tirosina-cinasa del receptor de VEGF Flt-1. El procedimiento detallado es como sigue: 30 microlitros de solución de cinasa (10 nanogramos del dominio de cinasa de Flt-1, Shibuya y colaboradores, Oncogene 5, 519-24 [1990]) en Tris · HCl 20 mM, pH de 7.5, dicloruro de manganeso 3 mM (MnCl₂), cloruro de magnesio 3 mM (MgCl₂), vanadato de sodio 10 M, 0.25 miligramos/mililitro de polietilenglicol (PEG) 20000, ditioeritritol 1 mM, y 3 microgramos/microlitro de

poli(Glu, Tyr), 4:1 (Sigma, Buchs, Suiza), [³³P]-ATP 8 M (0.2 Ci), sulfóxido de dimetilo al 1 por ciento, y de 0 a 100 M del compuesto que se vaya a probar, se incuban juntos durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se termina la reacción mediante la
5 adición de 10 microlitros de etilenodiamioatetraacetato 0.25 M (EDTA), pH de 7. Utilizando un dosificador de múltiples canales (LAB SYSTEMS, EUA), se aplica una alícuota de 20 microlitros a una membrana Immobilon P de PVDF (= difluoruro de polivinilo) (Millipore, EUA), a través de un múltiple de filtro de microtitulación
10 Millipore, y se conecta a un vacío. En seguida de la eliminación completa del líquido, la membrana se lava cuatro veces sucesivamente en un baño conteniendo ácido fosfórico al 0.5 por ciento (H₃PO₄), y una vez con etanol, se incuba durante 10 minutos cada vez con agitación, luego se monta en un Hewlett Packard
15 TopCount Manifold, y se mide la radiactividad después de la adición de 10 microlitros de Microscint® (líquido contador de β-cintilación). Los valores IC₅₀ se determinan mediante análisis de regresión lineal de los porcentajes para la inhibición de cada compuesto en tres concentraciones (como regla, 0.01, 0.1, y 1 micromol). Los valores
20 IC₅₀ que se puede encontrar con los compuestos de la fórmula I, están en el rango de 0.001 a 1 μM, de preferencia en el rango de 0.001 a 0.1 μM.

La eficacia antitumoral de los compuestos de la invención se puede demostrar *in vivo* como sigue:

25 Actividad *in vivo* en el modelo de xenotrasplante de ratón sin

pelo: los ratones sin pelo hembras Balb/C (de 8 a 12 semanas de edad, Novartis Animal Farm, Sisseln, Suiza) se mantienen bajo condiciones estériles con agua y alimento al gusto. Se inducen tumores ya sea mediante inyección subcutánea de las células tumorales en los ratones (por ejemplo, la línea celular de carcinoma de próstata Du 145 (ATCC No. HTB 81; ver Cancer Research 37, 4049-58 (1978)), o implantando fragmentos de tumor (de aproximadamente 25 miligramos) subcutáneamente en el flanco izquierdo de los ratones, utilizando una aguja trocar calibre 13 bajo anestesia con Forene® (Abbott, Suiza). El tratamiento con el compuesto de prueba se inicia tan pronto como el tumor haya alcanzado un volumen promedio de 100 milímetros cúbicos. El crecimiento del tumor se mide de 2 a 3 veces a la semana, y 24 horas después del último tratamiento, mediante la determinación de la longitud de dos ejes perpendiculares. Los volúmenes tumorales se calculan de acuerdo con los métodos publicados (ver Evans y colaboradores, Brit. J. Cancer 45, 466-8 [1982]). La eficacia antitumoral se determina como el incremento promedio en el volumen del tumor de los animales tratados dividido entre el incremento promedio en el volumen del tumor de los animales no tratados (controles), y, después de multiplicar por 100, se expresa como T/C%. La regresión tumoral (dada en porcentaje) se reporta como el volumen de tumor promedio más pequeño en relación con el volumen de tumor promedio al principio del tratamiento. El compuesto de prueba se administra diariamente ofreciéndolo.

Como una alternativa, también se pueden utilizar otras líneas celulares de la misma manera, por ejemplo:

- la línea celular de adenocarcinoma de pecho MCF-7 (ATCC No. HTB 22; ver también J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 51, 1409-16 [1973]);
- la línea celular de adenocarcinoma de pecho MDA-MB 468 (ATCC No. HTB 132; ver también In Vitro 14, 911-15 [1978]);
- la línea celular de adenocarcinoma de pecho MDA-MB 231 (ATCC No. HTB 26; ver también J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 53, 661-74 [1974]);
- la línea celular de carcinoma de colon Colo 205 (ATCC No. CCL 222; ver también Cancer Res. 38, 1345-55 [1978]);
- la línea celular de carcinoma de colon HCT 116 (ATCC No. CCL 247; ver también Cancer Res. 41, 1751-6 [1981]);
- la línea celular de carcinoma de próstata DU 145 (ATCC No. HTB 81; ver también Cancer Res. 37, 4049-58 [1978]); y
- la línea celular de carcinoma de próstata PC-3 (ATCC No. CRL 1435; ver también Cancer Res. 40, 524-34 [1980]).

La inhibición de la autofosforilación del receptor de KDR inducida por VEGF se puede confirmar con un experimento adicional *in vitro* en las células: las células CHO transfectadas, que expresan permanentemente al receptor de VEGF humano (KDR), se siembran en un medio de cultivo completo (con suero fetal de becerro al 10 por ciento = FCS) en placas de cultivo celular de 6 cavidades, y se incuban a 37°C con CO₂ al 5 por ciento, hasta que muestren una

confluencia de aproximadamente el 80 por ciento. Los compuestos que se van a probar se diluyen entonces en el medio de cultivo (sin FCS, con albúmina de suero bovino al 0.1 por ciento), y se agregan a las células. (Los controles comprenden al medio sin los compuestos de prueba). Después de una incubación de 2 horas a 37°C, se agrega el VEGF recombinante; la concentración de VEGF final es de 20 nanogramos/mililitro. Después de una incubación adicional de 5 minutos a 37°C, las células se lavan dos veces con PBS helado (suero regulado con fosfato), e inmediatamente se lisan en 100 microlitros de regulador de lisis por pozo. Entonces se centrifugan los lisados para remover los núcleos celulares, y se determinan las concentraciones de proteína de los sobrenadantes utilizando un ensayo de proteína comercial (BIORAD). Luego los lisados se pueden utilizar inmediatamente, o si es necesario, se pueden almacenar a -20°C.

Se realiza un ELISA de emparejado para medir la fosforilación del receptor KDR: un anticuerpo monoclonal para KDR (por ejemplo, Mab 1495.12.14; preparado por H. Towbin) se inmoviliza sobre placas ELISA negras (OptiPlate^{MR} HTRF-96 de Packard). Luego se lavan las placas y se saturan los sitios de enlace de proteína libres restantes con albúmina de suero bovino al 1 por ciento en suero regulado con fosfato. Entonces se incuban los lisados celulares (20 microgramos de proteína por pozo) en estas placas durante la noche a 4°C, junto con un anticuerpo anti-fosfotirosina acoplado con fosfatasa alcalina (PY20:AP de Transduction Laboratories). Las

placas se lavan nuevamente, y luego se demuestra el enlace del anticuerpo anti-fosfotirosina para el receptor fosforilado capturado, utilizando un sustrato AP luminiscente (CDP-Star, listo para usarse, con Emerald II; TROPIX). La luminiscencia se mide en un Contador de Cintilación de Microplacas Packard Top Count (Top Count). La diferencia entre la señal del control positivo (estimulado con VEGF) y aquélla del control negativo (no estimulado con VEGF) corresponde a la fosforilación del receptor KDR inducida por VEGF (= 100 por ciento). La actividad de las sustancias probadas se calcula como el porcentaje de inhibición de la fosforilación del receptor KDR inducida por VEGF, en donde la concentración de la sustancia que induce la mitad de la máxima inhibición se define como la ED₅₀ (dosis efectiva para una inhibición del 50 por ciento).

Un compuesto de la fórmula I, o un N-óxido del mismo, inhibe hasta diferentes grados también otras tirosina-cinasas involucradas en la transducción de señales que son mediadas por factores tróficos, por ejemplo cinasas de la familia Src, en especial la cinasa c-Src, Lck, y Fyn; también las cinasas de la familia EGF, por ejemplo la cinasa c-erbB2 (HER-2), la cinasa c-erbB3, la cinasa c-erbB4; la cinasa del receptor de factor de crecimiento de tipo insulina (cinasa IGF-1), en especial los miembros de la familia de tirosina-cinasa del receptor PDGF, tal como la cinasa del receptor PDGF, la cinasa del receptor CSF-1, la cinasa del receptor Kit, y la cinasa del receptor VEGF; y también las cinasas de serina/treonina, todas las cuales tienen un papel en la regulación del crecimiento y en la

transformación en las células de mamífero, incluyendo células humanas.

Con base en estos estudios, un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención muestra una eficacia terapéutica, en especial contra desórdenes dependientes de la cinasa de proteína, en especial las enfermedades proliferativas.

La utilidad de un compuesto de la fórmula I en el tratamiento de artritis, como un ejemplo de una enfermedad reumática o reumatoide inflamatoria, se puede demostrar como sigue:

10 se utiliza el modelo de artritis adyuvante de rata bien conocido (Pearson, Proc. Soc. Exp. Biol. 91, 95-101 (1956)) para probar la actividad anti-artrítica de los compuestos de la fórmula I, o sales de los mismos. La artritis adyuvante se puede tratar utilizando dos programas de dosificación diferentes: ya sea (i) empezando el tiempo de la inmunización con el adyuvante (dosificación profiláctica); o a 15 partir del día 15 cuando ya se establezca la respuesta artrítica (dosificación terapéutica). De preferencia, se utiliza un programa de dosificación terapéutica. Para una comparación, se administra un inhibidor de ciclo-oxigenasa-2, tal como 5-bromo-2-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]tiofeno o diclofenaco, en un grupo separado. 20

Con detalle, las ratas Wistar machos (5 animales por grupo, pesando aproximadamente 200 gramos, suministradas por Iffa Credo, Francia) se inyectan i.d. (intradérmicamente) en la base de la cola, con 0.1 mililitros de aceite mineral conteniendo 0.6 miligramos de 25 *Mycobacterium tuberculosis* aniquilada por calor y liofilizada. Las

ratas se tratan con el compuesto de prueba (3, 10, ó 30 miligramos/kilogramo oralmente una vez al día), o con vehículo (agua) desde el día 15 hasta el día 22 (programa de dosificación terapéutica). Al final del experimento, se mide el hinchamiento de las articulaciones tarsales por medio de un microcalibre. El porcentaje de inhibición del hinchamiento de la pata se calcula haciendo referencia a los animales artríticos tratados con vehículo (inhibición del 0 por ciento), y a los animales normales tratados con vehículo (inhibición del 100 por ciento).

10 Con base en estos estudios, un compuesto de la fórmula I sorprendentemente es apropiado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (en especial reumáticas o reumatoides).

Con base en su eficacia como inhibidores de la actividad de tirosina-cinasa del receptor de VEGF, los compuestos de la fórmula I inhiben primordialmente el crecimiento de los vasos sanguíneos, y por consiguiente, por ejemplo, son efectivos contra un número de enfermedades asociadas con la angiogénesis desregulada, en especial las enfermedades ocasionadas por neovascularización ocular, en especial retinopatías, tales como retinopatía diabética o degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, tal como hemangioma, desórdenes proliferativos celulares mesangiales, tales como enfermedades renales crónicas o agudas, por ejemplo nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica o rechazo de trasplante, o en especial enfermedad renal inflamatoria, tal como

15
20
25

glomerulonefritis, en especial glomerulonefritis mesangioproliferativa, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, nefroesclerosis hipertensiva, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, desórdenes fibróticos
5 (por ejemplo, cirrosis hepática), diabetes, endometriosis, asma crónico, aterosclerosis arterial o posterior a trasplante, desórdenes neurodegenerativos, y en especial enfermedades neoplásicas como leucemias, en especial leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, y leucemia mieloide crónica, y otros "tumores
10 líquidos", en especial los que expresan c-kit, KDR, ó flt-1, y tumores sólidos, en especial cáncer de pecho, cáncer del colon, cáncer del pulmón (en especial cáncer del pulmón de células pequeñas), cáncer de la próstata, o sarcoma de Kaposi. Un compuesto de la fórmula I (o un N-óxido del mismo) inhibe el crecimiento de tumores, y es
15 especialmente adecuado para prevenir la extensión metastásica de tumores y el crecimiento de micrometástasis.

Un compuesto de la fórmula I se puede administrar solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes, tomando la posible terapia de combinación la forma de combinaciones fijas, o
20 la administración de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos diferentes escalonados o dados independientemente unos de otros, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más agentes terapéuticos diferentes. Además, o en adición, un compuesto de la fórmula I se puede
25 administrar en especial para terapia de tumores en combinación con

quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica, o una combinación de los mismos. Igualmente es posible la terapia a largo plazo, así como una terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describe anteriormente. Otros
5 posibles tratamientos son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o inclusive para terapia quimiopreventiva, por ejemplo en los pacientes con riesgo.

Los agentes terapéuticos para la posible combinación son en especial uno o más compuestos antiproliferativos, citostáticos o
10 citotóxicos, por ejemplo un agente quimioterapéutico o varios agentes seleccionados a partir del grupo que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de la biosíntesis de poliamina, un inhibidor de una cinasa de proteína, en especial de una cinasa de proteína serina/treonina, tal como la cinasa C de proteína, o de una cinasa de
15 proteína tirosina, tal como la cinasa de tirosina del receptor de EGF, por ejemplo PKI166, la cinasa de tirosina del receptor de VEGF, por ejemplo PTK787, o la cinasa de tirosina del receptor de PDGF, por ejemplo STI571, una citocina, un regulador de crecimiento negativo, tal como TGF- β ó IFN- γ , un inhibidor de aromatasas, por ejemplo
20 letrozol o anastrozol, un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, tales como irinotecano, inhibidores de topoisomerasa II, agentes de actividad en microtúbulos, por ejemplo paclitaxel, discodermolida, o una epotilona, agentes alquilantes,
25 antimetabolitos antineoplásticos, tales como gemcitabina o

capecitabina, compuestos de platina, tales como carboplatina o cisplatina, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorrelina, anti-andrógenos, bisfosfonatos, por ejemplo AREDIA O ZOMETA®, y trastuzumab. La estructura de los agentes activos
5 identificados por los números de código, los nombres genéricos o comerciales, se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora a la presente
10 como referencia.

Con los grupos de compuestos preferidos de la fórmula I y N-óxidos de los mismos mencionados posteriormente en la presente, se pueden utilizar de una manera razonable las definiciones de los
15 substituyentes a partir de las definiciones generales mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo, para reemplazar definiciones más generales con definiciones más específicas, o en especial con definiciones caracterizadas como preferidas.

Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I, en donde los radicales y símbolos tienen los significados
20 definidos anteriormente, o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de retinopatía o degeneración macular relacionada con la edad.

Adicionalmente, la invención se refiere a un método para el
25 tratamiento de una enfermedad neoplásica que responda a la

inhibición de la actividad de tirosina-cinasa del receptor de VEGF, el cual comprende administrar un compuesto de la fórmula I o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los radicales y símbolos tienen los significados definidos
5 anteriormente, en una cantidad efectiva contra dicha enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiera dicho tratamiento.

Además, la invención se refiere a un método para el tratamiento de retinopatía o degeneración macular relacionada con la edad, el cual comprende administrar un compuesto de la fórmula I o
10 un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los radicales y símbolos tienen los significados definidos anteriormente, en una cantidad efectiva contra esta enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiera dicho tratamiento.

La invención se refiere en particular a un compuesto de la
15 fórmula I, en donde:

Ar está representado por la subfórmula I_a,

en donde R_a representa H o alquilo inferior, y

R₁ representa H o trifluorometilo,

R₂ representa H, halógeno, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono,
20 alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior; o

Ar está representado por la subfórmula I_b, y

R₁ representa trifluorometilo, y

R₂ representa bromo, yodo, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono,
alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior, o

25 R₁ representa H, y

R₂ representa flúor, bromo, yodo, etilo, alquilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior,

a un N-óxido o tautómero del mismo,

5 **o a una sal de esta amida de ácido antranílico, su N-óxido o su tautómero.**

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde:

Ar está representado por la subfórmula I_a:

en donde R_a representa H o alquilo inferior,

10 **R₁ representa H o trifluorometilo, y**

R₂ representa H, halógeno, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior.

También se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde:

Ar está representado por la subfórmula I_b,

15 **R₁ representa trifluorometilo, y**

R₂ representa bromo, yodo, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior, o

R₁ representa H, y

20 **R₂ representa flúor, bromo, yodo, etilo, alquilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior.**

Se prefieren más los compuestos de la fórmula I, en donde:

Ar está representado por la subfórmula I_b,

R₁ representa trifluorometilo, y

25 **R₂ representa bromo, propilo, propenilo, o propinilo, o**

R_1 representa H, y

R_2 representa flúor, bromo, propenilo, o propinilo.

Una modalidad de la invención pertenece a la amida de ácido antranílico de la fórmula I, en donde:

5 Ar está representado por el N-óxido de la subfórmula I_b,

R_1 representa trifluorometilo,

R_2 representa bromo, propilo, propenilo, o propinilo.

De una manera más específica, se da preferencia a los siguientes compuestos de la fórmula I:

10 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil] benzamida,

2-[4-piridinilmetil]amino-N-(4-bromofenil)benzamida,

2-[[3-[(metilamino)carbonil]-fenil]metil]amino-N-[3-(trifluorometil)-fenil]benzamida,

15 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida,

2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)fenil]benzamida,

2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-[(Z)-1-propenil]-3-(trifluorometil)fenil] benzamida, sal de clorhidrato,

20 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propil)-3-(trifluorometil)fenil] benzamida,

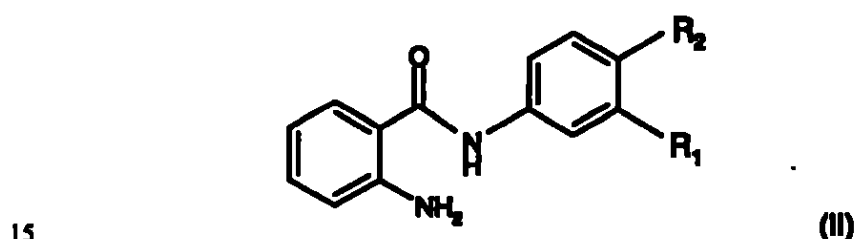
N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-benzamida, y

N-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-

25 benzamida,

y a los tautómeros de los mismos,
o una sal de este compuesto o su tautómero.

Un compuesto de la invención se puede preparar mediante
procesos que, aunque no se apliquen hasta ahora para los nuevos
5 compuestos de la presente invención, son conocidos por sí mismos,
en especial un proceso caracterizado porque, para la síntesis de un
compuesto de la fórmula I, en donde R_2 representa hidrógeno o
halógeno, y los símbolos restantes R_1 y Ar son como se definen
anteriormente para un compuesto de la fórmula I, se hace reaccionar
10 un compuesto de la fórmula II:



en donde R_1 y R_2 son como se definen anteriormente, con un
compuesto de carbonilo de la fórmula III:



en donde Ar es como se define anteriormente para un
compuesto de la fórmula I, en la presencia de un agente reductor,
25 en donde los compuestos de partida de las fórmulas II y III

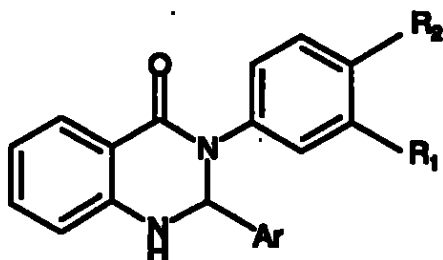
también pueden estar presentes con grupos funcionales en una forma protegida, si es necesario, y/o en la forma de sales, en el entendido de que esté presente un grupo formador de sal y sea posible la reacción en forma de sal;

5 en donde se remueven cualesquiera grupos protectores en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I;

 y, si así se desea, un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en otro compuesto de la fórmula I o en un N-óxido del mismo, un compuesto libre de la fórmula I se convierte en
10 una sal, una sal que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en otra sal, y/o una mezcla de compuestos isoméricos de la fórmula I se separa en los isómeros individuales.

 De una manera alternativa, un compuesto de la fórmula II se
15 puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula III en la presencia de un ácido, por ejemplo ácido canfor-10-sulfónico, en un solvente adecuado como tolueno o benceno, a temperatura de reflujo, entre aproximadamente 15 minutos y 6 horas, proporcionando un compuesto bicíclico de la fórmula IV:

20



(IV)

25

en donde R_2 representa hidrógeno o halógeno, y los símbolos restantes R_1 y Ar son como se definen anteriormente para un compuesto de la fórmula I, cuyo compuesto bicíclico de la fórmula IV se puede hacer reaccionar además en un solvente adecuado con trietilsilano y ácido trifluoroacético a una temperatura de entre 60°C y 90°C por una duración de entre 4 y 12 horas, proporcionando un compuesto de la fórmula I en donde R_2 representa hidrógeno o halógeno, y los símbolos restantes R_1 y Ar son como se definen anteriormente para un compuesto de la fórmula I.

10

Descripción Detallada de la Alquilación Reductiva:

En la siguiente descripción más detallada del proceso, R_1 , R_2 , y Ar son como se definen para los compuestos de la fórmula I, a menos que se indique de otra manera.

15 El compuesto de carbonilo de la fórmula III también puede estar presente en la forma de un derivado reactivo; sin embargo, se prefiere el aldehído libre o la cetona.

Los derivados reactivos de los compuestos de la fórmula III son, por ejemplo, los aductos de bisulfito correspondientes, o en especial los semiacetales, acetales, semicetales, o cetales de los compuestos de la fórmula III con alcoholes, por ejemplo alcanoles inferiores; o tioacetales o tiocetales de los compuestos de la fórmula III con mercaptanos, por ejemplo sulfuros de alcano inferior.

La alquilación reductiva de preferencia se realiza con 25 hidrogenación en la presencia de un catalizador, en especial un

catalizador de metal noble, tal como platino o en especial paladio, que de preferencia se enlaza con un material portador, tal como carbono, o un catalizador de metal pesado, tal como níquel de Raney, a una presión normal o a presiones de 0.1 a 10 Megapascals (MPa), o con reducción por medio de hidruros complejos, tales como borohidruros, en especial cianoborohidruros de metales alcalinos, por ejemplo cianoborohidruro de sodio, en la presencia de un ácido adecuado, de preferencia ácidos relativamente débiles, tales como ácidos alcano inferior-carboxílicos, en especial ácido acético, o un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluensulfónico; en los solventes acostumbrados, por ejemplo alcoholes, tales como metanol o etanol, o éteres, por ejemplo éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano, en la presencia o en ausencia de agua.

15 Grupos Protectores

Si uno o más grupos funcionales, por ejemplo carboxilo, hidroxilo, amino, o mercapto, se van a proteger o se necesitan proteger en un compuesto de la fórmula II ó III, debido a que no deben tomar parte en la reacción, éstos son grupos tales como los que se utilizan normalmente en la síntesis de compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados de ácidos nucleicos y azúcares.

Los grupos protectores pueden ya estar presentes en los precursores, y deben proteger a los grupos funcionales concernidos contra las reacciones secundarias indeseadas, tales como

acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, a la remoción, normalmente mediante
5 solvólisis, reducción, fotólisis, o también mediante actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuáles grupos protectores son adecuados son las reacciones mencionadas
10 anteriormente en la presente y posteriormente en la presente.

La protección de estos grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de remoción, se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J.F. W. McOmie, "Protective Groups in
15 Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York 1981, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica),
20 Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschelt, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate"
25 (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg

Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Pasos Adicionales del Proceso

Las sales de un compuesto de la fórmula I con un grupo
5 formador de sal se pueden preparar de una manera conocida por sí
misma. De esta manera se pueden obtener sales de adición de ácido
de los compuestos de la fórmula I, mediante su tratamiento con un
ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Una sal
con dos moléculas de ácido (por ejemplo, un dihaluro de un
10 compuesto de la fórmula I) también se puede convertir en una sal
con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo, un
monohaluro); esto se puede hacer calentando hasta obtener una
fusión, o, por ejemplo, calentando como un sólido bajo un alto vacío
a una temperatura elevada, por ejemplo de 130°C a 170°C,
15 expulsándose una molécula del ácido por molécula de un compuesto
de la fórmula I.

Las sales normalmente se pueden convertir a los compuestos
libres, por ejemplo mediante su tratamiento con agentes básicos
adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos,
20 carbonatos ácidos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales
alcalinos, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

Una amida de ácido antranílico de la fórmula I, en donde R₂
representa halógeno, de preferencia bromuro, se puede hacer
reaccionar adicionalmente de acuerdo con el siguiente proceso.

25 Una amida de ácido antranílico de la fórmula I, en donde R₂

representa halógeno, se resuelve en un solvente aromático adecuado como benceno, tolueno, o xileno, y se hace reaccionar con un estanano de la fórmula VII:



en donde R_3 es H o alquilo inferior, en la presencia de un catalizador adecuado, de preferencia tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0), a una temperatura de entre 90°C y 150°C, de preferencia bajo
10 una atmósfera de argón, entre 12 y 36 horas, en un solvente aromático adecuado como benceno, tolueno, o xileno.

El compuesto obtenido de la fórmula I, en donde R_2 representa el radical de alquinilo $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_3$, se puede transformar en un radical de alquenilo o alquilo correspondiente, mediante reacciones
15 conocidas en este campo.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I en donde R_2 representa el radical de alquinilo $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_3$, se puede hidrogenar en metanol a la presión atmosférica sobre níquel de Raney, a una temperatura de entre 15°C y 30°C, para proporcionar un compuesto
20 de la fórmula I en donde R_2 representa alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono. Este compuesto resultante de la fórmula I en donde R_2 representa alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, se puede hidrogenar adicionalmente en metanol a la presión atmosférica sobre platino al 5 por ciento sobre carbón, a una temperatura de entre
25 15°C y 30°C, para proporcionar un compuesto de la fórmula I en

4

25 bajo presión reducida para dar un residuo, el cual se trata con una

solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (500 mililitros), y se extrae con diclorometano (150 mililitros tres veces). Los extractos combinados se secan (Na_2SO_4), se filtran, y el solvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, con un eluyente de EtOAc al 5 por ciento en diclorometano, y se recrystaliza a partir de dietiléter-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino beige, p.f. 101-103°C.

10 **Paso 1.1: 2-nitro-N-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)benzamida**

Una solución de 3-amino-6-bromobenzotrifluoruro (Fluka, Buchs, Suiza; 24.0 gramos, 100 milimoles) en EtOAc (240 mililitros) se agrega a una solución acuosa agitada de hidróxido de sodio (110 mililitros de 1 M) a temperatura ambiente. Esta solución agitada se trata entonces por goteo durante 30 minutos con una solución de cloruro de 2-nitrobenzofilo (Fluka, Buchs, Suiza; 14.5 mililitros, 110 milimoles) en EtOAc (150 mililitros). Entonces la mezcla resultante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con EtOAc (100 mililitros tres veces), y los extractos combinados se lavan en secuencia con ácido clorhídrico (100 mililitros dos veces de 2 M), agua (100 mililitros dos veces), una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (100 mililitros dos veces), y cloruro de sodio acuoso saturado (100 mililitros una vez), se secan (MgSO_4), se filtran, y el solvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purifica

mediante recristalización a partir de EtOAc-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino beige, p.f. 157-158°C.

Paso 1.2: 2-amino-N-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)benzamida

5 Una solución de 2-nitro-N-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-benzamida (intermediario 1a; 32 gramos, 82 milimoles) en metanol (1000 mililitros) se hidrogena a presión atmosférica sobre níquel de Raney (6 gramos) a 21°C. La cantidad calculada de hidrógeno se recupera después de 7 horas. La mezcla se filtra, y el solvente se
10 evapora bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante recristalización a partir de dietiléter-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p.f. 142-144°C.

15 **Ejemplo 2: 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)-fenil]benzamida**

El compuesto del título se prepara mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 1, mediante la utilización del intermediario del paso 1.2 y 4-piridincarboxaldehído; p.f. 123-124°C.

20

Ejemplo 3: 2-[4-piridinilmetil]amino-N-(4-bromofenil) benzamida

El compuesto del título se prepara mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 1, mediante la utilización del intermediario del paso 3.2 y 4-piridincarboxaldehído; p.f. 136-137°C.

25 **Paso 3.1: 2-nitro-N-(4-bromofenil)benzamida**

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al paso 1.1, mediante la utilización de 4-bromoanilina (Fluka, Buchs, Suiza); p.f. 202-205°C.

5 **Paso 3.2: 2-amino-N-(4-bromofenil)benzamida**

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al paso 1.2, mediante la utilización de 2-nitro-N-(4-bromofenil)benzamida (paso 3.1); p.f. 139-144°C.

10 **Ejemplo 4.2: 2-[[3-[(metilamino)carbonil]-fenil]metil]amino-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida**

El compuesto del título se prepara mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 1, mediante la utilización del intermediario del paso 4.2 y 3-formil-N-metil-benzamida (preparada de acuerdo con
15 el método descrito en la Publicación Internacional Número WO 98/14449); p.f. 166-167°C.

Paso 4.1: 2-nitro-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al
20 paso 1.1, mediante la utilización de 3-(trifluorometil)-bencenamina (Aldrich, Buchs, Suiza); p.f. 134-135°C.

Paso 4.2: 2-amino-N-[(3-trifluorometil)fenil]benzamida

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al
25 paso 1.2, mediante la utilización de 2-nitro-N-[(3-

trifluorometil)fenil)benzamida (paso 2.1); p.f. 132-133°C.

Ejemplo de Referencia 5: 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino]-N-[4-(1-propinil)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (no reclamada)

5 Una solución agitada de 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)-fenil]benzamida (Ejemplo 1; 3.98 gramos, 8.3 milimoles) en tolueno seco (200 mililitros), se purga con argón durante 20 minutos a 25°C. Luego se agregan tributil-1-propinilestanano (4.1 gramos al 80 por ciento, 9.96 milimoles) y
10 tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (280 miligramos), y la mezcla resultante se calienta a 100°C durante 17 horas bajo una atmósfera de argón. Luego la mezcla se enfría, se trata con una solución acuosa de hidróxido de sodio (85 mililitros a 0.1 M), y se purga con aire durante 2 horas. La mezcla resultante se extrae con EtOAc (100
15 mililitros tres veces). La fase orgánica se lava en secuencia con agua (40 mililitros dos veces), y cloruro de sodio acuoso saturado (40 mililitros una vez), se seca (Na_2SO_4), se filtra, y el solvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, con
20 un eluyente de EtOAc al 33 por ciento en hexano, y se recrystaliza a partir de dietiléter-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo pálido; p.f. 123-124°C.

Ejemplo 6: 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

El compuesto del título se prepara mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 5, mediante la utilización de 2-[4-
5 piridinilmetil]amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ejemplo 2); p.f. 165-166°C.

Ejemplo 7: 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)fenil]benzamida

10 El compuesto del título se prepara mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 5, mediante la utilización de 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-bromofenil]benzamida (Ejemplo 3); p.f. 147-155°C.

15

Ejemplo 8: 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-[(Z)-1-propenil]-3-(trifluorometil)fenil]benzamida, sal de clorhidrato

Una solución de 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)-3-
20 (trifluorometil)fenil]benzamida (Ejemplo 6; 0.13 gramos, 0.32 milimoles) en metanol (6 mililitros) se hidrogena a presión atmosférica sobre níquel de Raney (50 miligramos) a 22°C. La recuperación de hidrógeno se toma después de 7 horas. Entonces la mezcla se filtra, y el solvente se evapora bajo presión reducida, para
25 dar el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice, con un eluyente de EtOAc al 50 por ciento en diclorometano, para dar el producto como un aceite. El aceite se disuelve en etanol, se acidifica con una solución de cloruro de hidrógeno en EtOAc (2 M), y se diluye con dietiléter. El precipitado resultante se filtra, se lava con dietiléter, se seca, y se purifica mediante recristalización a partir de dietiléter-etanol, para dar el compuesto del título como un sólido beige.

Ejemplo 9: 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propil)-3-

(trifluorometil)fenil]benzamida

Una solución de 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-[(Z)-1-propenil]-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ejemplo 8; 0.80 gramos, 1.75 milimoles) en metanol (25 mililitros) se hidrogena a presión atmosférica sobre platino al 5 por ciento sobre carbón (0.2 gramos) a 22°C. La cantidad calculada de hidrógeno se toma después de 12 horas. Luego la mezcla se filtra, y el solvente se evapora bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, con un eluyente de diclorometano al 20 por ciento en EtOAc, y se recristaliza a partir de dietiléter-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro; p.f. 134-135°C.

Ejemplo 10: N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amino]benzamida

Bajo una atmósfera de N₂, 0.50 gramos (1.2 milimoles) de 3-(4-

cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona racémica se suspenden en 8 mililitros de 1,2-dicloroetano helado. Se agregan 0.47 mililitros (3.0 milimoles) de trietilsilano, seguidos, después de 5 minutos, por 0.58 mililitros (7.2 milimoles) de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agita durante 7 horas a 80°C, se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con 100 mililitros de EtOAc. Luego la solución se lava dos veces con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Las capas acuosas se extraen dos veces con EtOAc, las fases orgánicas se secan (Na₂SO₄) y se concentran parcialmente al vacío hasta que se cristaliza el producto. La filtración y el lavado con EtOAc dan el compuesto del título; p.f. 213-214°C. Se puede obtener producto adicional a partir del filtrado mediante cromatografía en columna (SiO₂; EtOAc/MeOH 8:2).

15

Paso 10.1: 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona racémica

Una suspensión de 10.04 gramos (31.9 milimoles) de 2-amino-N-[4-cloro-3-trifluorometil]fenil]-benzamida (para la preparación, ver la Publicación Internacional Número WO 00/27820; intermediario 2f) en 80 mililitros de tolueno, se prepara en un recipiente con equipo de separación de agua. Se agregan 3.93 gramos (31.9 milimoles) de 1-oxi-piridin-4-carbaldehído y 23 miligramos de ácido canfor-10-sulfónico. La mezcla se calienta hasta 120°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

25

filtra, y el residuo obtenido se lava con tolueno y dietiléter, produciendo el compuesto del título; p.f. 261-262°C.

Ejemplo 11: N-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-

piridin-4-ilmetil)-amino]benzamida

Bajo una atmósfera de N₂, 1.50 gramos (3.7 milimoles) de 3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona racémica se suspenden en 25 mililitros de diclorometano helado. Luego se agregan 0.83 mililitros (5.2 milimoles) de trietilsilano, seguidos por 1.79 mililitros (23 milimoles) de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agita durante 72 horas a temperatura ambiente, y luego se agregan 0.42 mililitros adicionales de trietilsilano. Después de un total de 138 horas a temperatura ambiente, la solución se diluye con 300 mililitros de EtOAc y 300 mililitros de una solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se separa y se extrae dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan (Na₂SO₄), y se concentran. El residuo se disuelve en metanol, se agrega SiO₂, y se concentra la mezcla. El polvo resultante se pone sobre una columna de cromatografía (SiO₂). La elución con acetona/EtOH, 3:1, da el compuesto del título; p.f. 182-184°C.

Paso 11.1: 3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona rac.

La condensación de 2.42 gramos (8.1 milimoles) de 2-amino-N-[4-fluoro-3-trifluorometil]fenil]benzamida (para la preparación ver la Publicación Internacional Número WO 00/27820; intermediario 2h) y 980 miligramos (7.96 milimoles) de 1-oxi-piridin4-carbaldehído en 20 mililitros de tolueno y 5 miligramos de ácido canfor-10-sulfónico de una manera análoga al Paso 10.1, da el compuesto del título; p.f. 257-258°C.

Ejemplo 12: Cápsulas Blandas

Se preparan 5,000 cápsulas de gelatina blandas, cada una comprendiendo como ingrediente activo 0.05 gramos de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los ejemplos anteriores, como sigue:

Composición

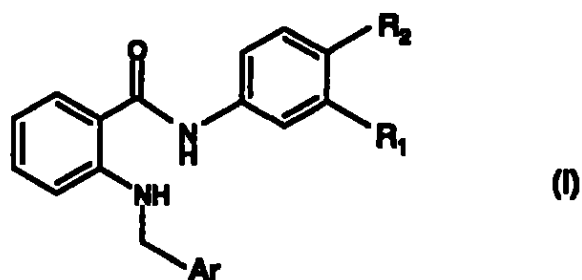
Ingrediente activo	250 gramos
Lauroglicol	2 litros

Proceso de preparación: el ingrediente activo pulverizado se suspende en Lauroglykol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia), y se muele en un pulverizador húmedo para producir un tamaño de partículas de aproximadamente 1 a 3 micras. Luego se introducen porciones de 0.419 gramos de la mezcla en cápsulas de gelatina blandas utilizando una máquina llenadora de cápsulas.

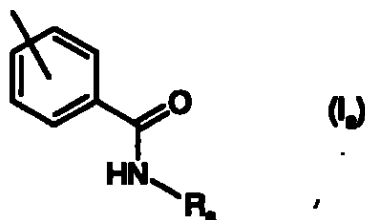
REIVINDICACIONES

1. Una amida de ácido antranílico de la fórmula I:

5



10 en donde Ar está representado por la fórmula Ia:



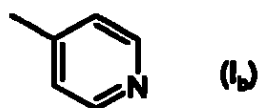
15

en donde Ra representa H o alquilo inferior,

R1 representa H o perfluoroalquilo inferior, y

R2 representa H, halógeno, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior; o

20 Ar está representado por la subfórmula Ib:



y

25 R1 representa perfluoroalquilo inferior, y

R₂ representa bromo, yodo, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior, o

R₁ representa H, y

R₂ representa flúor, bromo, yodo, etilo, alquilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior,

o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal de esta amida de ácido antranílico, su N-óxido o su tautómero.

10 **2. Una amida de ácido antranílico de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:**

Ar está representado por la subfórmula I_a,

en donde R_a representa H o alquilo inferior, y

R₁ representa H o trifluorometilo,

15 **R₂ representa H, halógeno, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior; o**

Ar está representado por la subfórmula I_b, y

R₁ representa trifluorometilo, y

20 **R₂ representa bromo, yodo, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior, o**

R₁ representa H, y

R₂ representa flúor, bromo, yodo, etilo, alquilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior,

25 **o un N-óxido o un tautómero de la misma,**

o una sal de esta amida de ácido antranílico, su N-óxido o su tautómero.

3. Una amida de ácido antranílico de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde:

5 Ar está representado por la subfórmula I_a:

en donde R_a representa H o alquilo inferior,

R₁ representa H o trifluorometilo, y

R₂ representa H, halógeno, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior,

10 o un tautómero de la misma,

o una sal de esta amida de ácido antranílico o su tautómero.

4. Una amida de ácido antranílico de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde:

Ar está representado por la subfórmula I_b,

15 R₁ representa trifluorometilo, y

R₂ representa bromo, yodo, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior, o

R₁ representa H, y

20 R₂ representa flúor, bromo, yodo, etilo, alquilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo inferior,

o un N-óxido o un tautómero de la misma,

o una sal de esta amida de ácido antranílico o N-óxido o su tautómero.

25 5. Una amida de ácido antranílico de la fórmula I de acuerdo

con la reivindicación 4, en donde:

Ar está representado por la subfórmula I_b,

R₁ representa trifluorometilo, y

R₂ representa bromo, propilo, propenilo, o propinilo, o

5 R₁ representa H, y

R₂ representa flúor, bromo, propenilo, o propinilo,

o un N-óxido o un tautómero de la misma,

o una sal de esta amida de ácido antranílico o N-óxido o su tautómero.

10 6. Una amida de ácido antranílico de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

Ar está representado por el N-óxido de la subfórmula I_b,

R₁ representa trifluorometilo, y

R₂ representa bromo, propilo, propenilo, o propinilo,

15 o un tautómero de la misma,

o una sal de esta amida de ácido antranílico o su tautómero.

7. Una amida de ácido antranílico de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionada a partir de:

2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]

20 benzamida,

2-[4-piridinilmetil]amino-N-(4-bromofenil)benzamida,

2-[[3-[(metilamino)carbonil]-fenil]metil]amino-N-[3-(trifluorometil)-fenil]benzamida,

2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)-3-(trifluorometil)fenil]-

25 benzamida,

2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)fenil]benzamida,
 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-[(Z)-1-propenil]-3-(trifluorometil)fenil]-
 benzamida, sal de clorhidrato,
 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propil)-3-(trifluorometil)fenil]-
 5 benzamida,
 N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-
 benzamida, y
 N-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-
 benzamida,

10 o un N-óxido o un tautómero de la misma,
 o una sal de esta amida de ácido antranílico, su N-óxido o su
 tautómero.

8. Una amida de ácido antranílico de la fórmula I de acuerdo
 con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un N-óxido o un
 15 tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de
 este compuesto, para utilizarse en un método para el tratamiento del
 cuerpo humano o animal.

9. El uso de una amida de ácido antranílico de la fórmula I,
 en donde los radicales y símbolos tienen los significados definidos
 20 en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un N-óxido o un
 tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de
 este compuesto, para la preparación de un producto farmacéutico
 para el tratamiento de una enfermedad neoplástica.

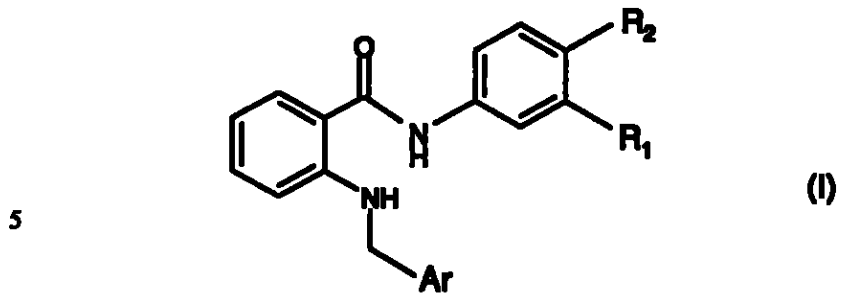
10. El uso de una amida de ácido antranílico de la fórmula I,
 25 en donde los radicales y símbolos tienen los significados definidos

en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de retinopatía o degeneración macular relacionada con la edad.

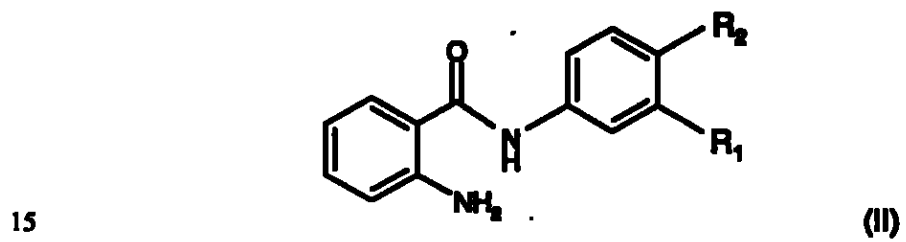
11. Un método para el tratamiento de una enfermedad neoplásica que responda a la inhibición de la actividad de la tirosina-cinasa del receptor de VEGF, el cual comprende administrar una amida de ácido antranílico de la fórmula I o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta amida de ácido antranílico, de su N-óxido o su tautómero, en donde los radicales y símbolos tienen los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en una cantidad efectiva contra dicha enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiera dicho tratamiento.

12. Una preparación farmacéutica que comprende una amida de ácido antranílico de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, o un hidrato o solvato de la misma, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un proceso para la preparación de una amida de ácido antranílico de la fórmula I:



en donde R_2 representa hidrógeno o halógeno, y los símbolos
restantes R_1 y Ar son como se definen en la reivindicación 1,
10 en donde se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde R_1 y R_2 son como se definen anteriormente para la
fórmula I, con un compuesto de carbonilo de la fórmula III:



en donde Ar es como se define anteriormente para un
compuesto de la fórmula I, en la presencia de un agente reductor,
25 en donde los compuestos de partida de las fórmulas II y III

también pueden estar presentes con grupos funcionales en una forma protegida, si es necesario, y/o en la forma de sales, en el entendido de que esté presente un grupo formador de sal y sea posible la reacción en forma de sal;

5 en donde se remueven cualesquiera grupos protectores en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I;

 y, si así se desea, un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en otro compuesto de la fórmula I o en un N-óxido del mismo, un compuesto libre de la fórmula I se convierte en
10 una sal, una sal que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en otra sal, y/o una mezcla de compuestos isoméricos de la fórmula I se separa en los isómeros individuales.

15

20

25

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-32233A

Box No. I TITLE OF INVENTION

ANTHRANILIC ACID AMIDES AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

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 (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11

Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
CH

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

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 (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
1235 Vienna
AT

This person is:

☒ applicant only

☐ applicant and inventor

☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
AT

State (that is, country) of residence:
AT

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 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.)

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11

Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to 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: <i>(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 (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> BOLD, Guldo Bleumatthöhe 16 5073 Gipf-Oberfrick CH	
This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
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: <i>(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 (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> FURET, Pascal Rue du Riegelsbourg 24 68800 Thann FR	
This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
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: <i>(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 (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> MANLEY, Paul William Bruggweg 12 4144 Arlesheim CH	
This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: CH
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: <i>(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 (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	
This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
Applicant's registration No. with the Office	
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.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

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

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: 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 Patent: 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 Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, 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, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: 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):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE 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 | ☐ SD Sudan |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SE Sweden |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SG Singapore |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ ZA South Africa |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☐ ZM Zambia |
| ☒ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

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

- ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines
- ☐
- ☐

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 those 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.)

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(f) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

- (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

- (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*

- (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*

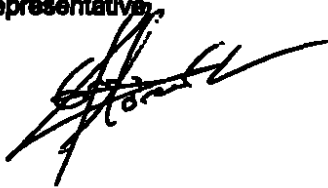
- (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*

- (v) *If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*

- (vi) *If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*

2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 08 November 2001 (08.11.01)	0126901.8	GB		
item (2) 05 June 2002 (05.06.02)	0212917.9	GB		
item (3)				
item (4)				
item (5)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
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 this international application is the receiving Office) identified above as:				
☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box				
* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):				
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 two-letter 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 DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				Number of declarations
☐	Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor		:
☐	Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent		:
☐	Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application		:
☐	Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)		:
☐	Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty		:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):
(a) the following number of sheets in paper form:		
request (including declaration sheets) :	6	1. ☒ fee calculation sheet : 1
description (excluding sequence listing part) :	22	2. ☒ original separate power of attorney : 1
claims :	5	3. ☐ original general power of attorney :
abstract :	2	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36871 : 1
drawings :	0	5. ☐ statement explaining lack of signature :
Sub-total number of sheets :	35	6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1), (2) : 2
sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) :	0	7. ☐ translation of international application into (language): :
Total number of sheets :	35	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material :
(b) sequence listing part of description filed in computer readable form		9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) :
(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :
(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter :
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column :
		10. ☐ other (specify): :
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application: English
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE		
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).		
In the name of the applicants The representative 		
09.10.2002 GROS, Florent AV 36871		

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
358, RUE DE LA PATENTE
CH-1202 GENÈVE 20
SUISSE

(43) International Publication Date
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/040101 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 213/38,
213/89, C07C 237/40, A61K 31/44, 31/165, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/EP02/12445

(22) International Filing Date:
7 November 2002 (07.11.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0126901.8 8 November 2001 (08.11.2001) GB
0212917.9 5 June 2002 (05.06.2002) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4002 Basel
(CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1235 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOLD, Guido

[CH/CH]: Bleumattstrasse 16, CH-5073 Glpf-Oberfrick
(CH). FURET, Pascal [FR/FR]: 24, rue du Riegels-
bourg, F-68800 Thann (FR). MANLEY, Paul, William
[GB/CH]: Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH).

(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellec-
tual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002
Basel (CH).

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, 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,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PI,
PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT,
UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

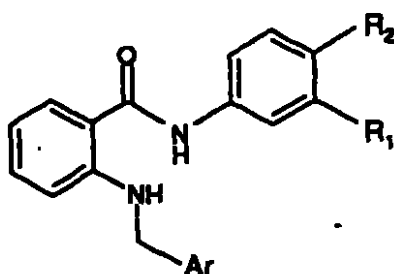
(84) Designated States (regional): Russian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

Published:

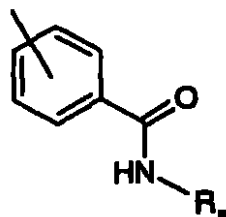
with international search report

[Continued on next page]

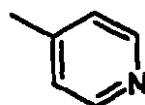
(54) Title: ANTHRANILIC ACID AMIDES AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF



(I)



(Ia)



(Ib)

(57) Abstract: The invention relates to anthranilic acid amide derivatives of formula (I), wherein Ar is represented by the subformula (Ia), wherein Ra represents H or lower alkyl, and R1 represents H or perfluoro lower alkyl, R2 represents H, halogen, C2-C7alkyl, C2-C7alkenyl or lower alkynyl; or Ar is represented by the subformula (Ib) and R1 represents perfluoro lower alkyl, and R2 represents bromo, iodo, C2-C7alkyl, C2-C7alkenyl or lower alkynyl, or R1 represents H, and R2 represents fluoro, bromo, iodo, ethyl, C2-C7alkyl, C2-C7alkenyl or lower alkynyl; to N-oxides and tautomers thereof, and to salts of such anthranilic acid amides, its N-oxides and tautomers; to processes for their preparation; to their application in the treatment of the human or animal body, to the use thereof - alone or in combination with one or more other pharmaceutically active compounds - for the treatment especially of a neoplastic disease, such as a tumor disease, of retinopathy or age-related macular degeneration; to a method for the treatment of such diseases in animals; and to the use of such a compound - alone or in combination with one or more other pharmaceutically active compounds - for the manufacture of a pharmaceutical preparation for the treatment of a neoplastic disease, of retinopathy or age-related macular degeneration.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32233A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/ 12445	International filing date (day/month/year) 07/11/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/11/2001
Applicant NOVARTIS AG		

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

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.



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

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2.



Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3.



Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/12445

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/38 C07D213/89 C07C237/40 A61K31/44 A61K31/165
A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 27820 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;HOFMANN FRANCESCO (CH); MANLEY PAUL) 18 May 2000 (2000-05-18) cited in the application claims 1-17; table 1	1,9,10, 12,13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2003

Date of mailing of the international search report

24/02/2003

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Rufet, J

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

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

1. Claims: 1-13 partially

Anthranilic acid amide of formula (I) wherein Ar is the subformula (Ia) useful for treating a neoplastic disease.

2. Claims: 1-13 partially

Anthranilic acid amide of formula (I) wherein Ar is the subformula (Ib) useful for treating a neoplastic disease

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/12445

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:

Although claim 11 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/12445

64

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0027820	A	18-05-2000	
		AU 1045400 A	29-05-2000
		AU 1381100 A	29-05-2000
		BG 105588 A	30-04-2002
		BR 9915210 A	24-07-2001
		BR 9915553 A	14-08-2001
		CA 2346898 A1	18-05-2000
		CN 1325384 T	05-12-2001
		CN 1331680 T	16-01-2002
		CZ 20011615 A3	15-08-2001
		CZ 20011631 A3	17-10-2001
		EE 200100258 A	16-12-2002
		WO 0027819 A2	18-05-2000
		WO 0027820 A1	18-05-2000
		EP 1129074 A2	05-09-2001
		EP 1129075 A1	05-09-2001
		HU 0104188 A2	28-03-2002
		HU 0104425 A2	28-03-2002
		JP 2002529452 T	10-09-2002
		JP 2002529453 T	10-09-2002
		NO 20011894 A	04-07-2001
		NO 20012245 A	10-07-2001
		PL 347589 A1	08-04-2002
		PL 348349 A1	20-05-2002
		SK 6072001 A3	07-01-2002
		SK 6282001 A3	11-09-2001
		TR 200101237 T2	21-08-2001
		TR 200101307 T2	21-05-2002
		US 2002019414 A1	14-02-2002

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:
IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 4-32233A	
International application No. PCT/EP 02/12445	International filing date (day/month/year) 07 November 2002 (07.11.02)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 08 November 2001 (08.11.01)	
Title of invention ANTHRANILIC ACID AMIDES AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF	
Box No. II APPLICANT(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.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +4161 324 11 11
	Facsimile No. +4161 322 75 32
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
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.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
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.) BOLD, Guido Bleumatthöhe 16 5073 Gipf-Oberfrick CH	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 02/12445

Continuation of Box No. II **APPLICANT(S)**

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

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.)*

FURET, Pascal
Rue du Riegelsbourg 24
68800 Thann
FR

State (that is, country) of nationality:
FR

State (that is, country) of residence:
FR

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.)*

MANLEY, Paul William
Bruggweg 12
4144 Arlesheim
CH

State (that is, country) of nationality:
GB

State (that is, country) of residence:
CH

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.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

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.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ . Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Sheet No. 3

International application No.
PCT/EP 02/12445**Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.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.)*GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: **English**.....☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/EP 02/12445

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| received | not received |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

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 demand).

In the name of the applicants
The representative



28.04.2003

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-32233A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA416)	
International application No. PCT/EP02/12445	International filing date (day/month/year) 07.11.2002	Priority date (day/month/year) 08.11.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D213/38		
Applicant NOVARTIS AG		
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 7 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 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion 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 Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the International application VIII ☐ Certain observations on the International application		
Date of submission of the demand 29.04.2003	Date of completion of this report 05.12.2003	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Authorized Officer Rufet, J Telephone No. +49 30 25901-332 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/12445**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-22 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/12445**

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
 - ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 11because:
 - ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 11
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
 - ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:
 - ☐ restricted the claims.
 - ☐ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☐ neither restricted nor paid additional fees.
2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is
 - ☐ complied with.
 - ☐ not complied with for the following reasons:
4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:
 - ☒ all parts.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/12445**

☐ the parts relating to claims Nos. .

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10,12,13
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10,12,13
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10,12,13
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

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

Claim 11 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item IV

Lack of unity of invention

1. The ISA found multiple inventions (two) in this application, as follow:

Invention 1 (claims 1-13 all partially)

Provision of anthranilic acid amide compounds of formula (I) wherein Ar is the subformula (Ia) useful for treating a neoplastic disease.

Invention 2 (claims 1-13 all partially)

Provision of anthranilic acid amide compounds of formula (I) wherein Ar is the subformula (Ib) useful for treating a neoplastic disease.

2. The International Examination Authority (IEA) fully supports the non-unity objection of the ISA for the following reasons:

According to the description, see especially page 2, lines 20-23, the problem underlying the present application is the provision of compounds which inhibit the activity of the VEGF receptor tyrosine kinase and which are useful for treating a neoplastic disease.

The proposed solution is the provision of anthranilic acid amide compounds of formula (I) according to claim 1 having as common structural feature the following structure: Ar-NH-PHENYL-C(O)NH-PHENYL

Anthranilic acid amide compounds of formula (I) having this common structural feature are already known as inhibitors of the activity of the VEGF receptor tyrosine kinase. Those known compounds are also useful for treating a neoplastic disease.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/12445

See especially WO-A-0027820 (D1), the claims, examples 47-72, tables 1 and 2.
This common structural feature is therefore not new in view of D1.

The problem underlying the invention can therefore be redefined as the provision of further anthranilic acid amide compounds useful for inhibiting the activity of the VEGF receptor tyrosine kinase and consequently useful for treating a neoplastic disease.

The inventions 1 and 2 mentioned above are different solutions to this problem, which do not share any novel common inventive feature.

Due to the fact compounds having the common structural feature useful for inhibiting the activity of the VEGF receptor tyrosine kinase and useful for treating a neoplastic disease are already known from the prior art and due to the fact that no other technical features can be regarded as special technical features in the sense of rule 13.2 PCT, the ISA is of the opinion that there is no single inventive concept underlying the two inventions claimed in the present application in the sense of rule 13.1 PCT.

3. The IEA considering the balance between necessary examination efforts and the levying of an additional examination fee shares the opinion that both inventions could be examined without extra efforts. Consequently no additional fee will be requested.

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1: WO-A-00 27820

1. D1 discloses structurally very close compounds, which differ only by the nature of the halogen atom or the alkyl group (R2) when R1 is hydrogen. For instance R1 is Chloro (RN:269390-69-4; D1) or C4 alkyl (RN: 269390-90-1; D1) instead of Fluoro (or bromo or iodo) or C5 alkyl of the current application respectively. See especially table 1.
The claimed compounds are novel over D1.
2. In view of the teaching of D1 (see p. 2, l. 16-23), the problem underlying the application is the provision of further compounds useful for treating neoplastic diseases

by inhibiting the activity of the VEGF receptor tyrosine kinase, the growth of tumours and VEGF-dependent cell proliferation .

The proposed solution according to claim 1 is in view of D1 considered as obvious.

From the teaching of D1 it was obvious for a skilled person to replace an halogen by another halogen atom or an alkyl group by another different alkyl group as substituent for R2 if he wanted to provide further compounds, since he knows that halogen atoms and the alkyl groups are equivalent substituents. He would therefore have, with expectation of success, considered these alternatives in order to provide further compounds useful for treating neoplastic diseases by inhibiting the activity of the VEGF receptor tyrosine kinase, the growth of tumours and VEGF-dependent cell proliferation.

D1 could have been regarded as a selection of D1 (see especially claim 7; "halogen"), if it would have been shown by comparative datae that the claimed compounds having the group Ar being a 4-Pyridinyl group have better properties than the closest compounds of D1. Such comparative datae have not been provided.

It is also stressed that the application does not contain any biological data showing that the compounds (Ia) and (Ib) solve the abovementioned problem.

The subject-matter of the application is therefore not based on an inventive step.

28.10.2003
4 -32233A
Mark A. May

FFACT
PCT
EP02/12445

✓ TREATY

Corporate Intellectual Property

30. Juli 2003

76

APPL. M/D F/L ES Copy

PCT

C

From the:
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Grubb, Phillip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 28.07.2003

Applicant's or agent's file reference
4-32233A

REPLY DUE within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP02/12445

International filing date (day/month/year)
07/11/2002

Priority date (day/month/year)
08/11/2001

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D213/38

Applicant

NOVARTIS AG

1. This written opinion is the second drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

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

- I ☒ Basis of the opinion
- 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 Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain document cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is: 08/03/2004.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

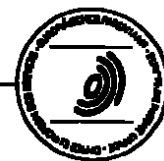
 European Patent Office - Glitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax +49 30 25901 - 840

Authorized officer / Examiner

Rufet, J

Formalities officer (incl. extension of time limits)

HALBARTSCHLAGER, M
Telephone No. +49 30 25901 714



WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP02/12445**

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"):

Description, pages:

1-22 as originally filed

Claims, No.:

1-13 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ⇒ ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

WRITTEN OPINIONInternational application No. **PCT/EP02/12445**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 11,

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an International preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 11.

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation (Form PCT/IPEA/405) to restrict or pay additional fees, the applicant has:

☐ restricted the claims.

☐ paid additional fees.

☐ paid additional fees under protest.

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP02/12445**

- ☐ neither restricted nor paid additional fees.
- 2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with for the following reasons and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees:
see separate sheet
- 3. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this opinion:
 - ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos. .

V. Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-10,12,13 YES
Inventive step (IS)	Claims	1-10,12,13 NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10,12,13 YES
- 2. Citations and explanations
see separate sheet

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/12445

Re Item III

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

Claim 11 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item IV

Lack of unity of invention

1. The ISA found multiple inventions (two) in this application, as follow:

Invention 1 (claims 1-13 all partially)

Provision of anthranilic acid amide compounds of formula (I) wherein Ar is the subformula (Ia) useful for treating a neoplastic disease.

Invention 2 (claims 1-13 all partially)

Provision of anthranilic acid amide compounds of formula (I) wherein Ar is the subformula (Ib) useful for treating a neoplastic disease.

2. The International Examination Authority (IEA) fully supports the non-unity objection of the ISA for the following reasons:

According to the description, see especially page 2, lines 20-23, the problem underlying the present application is the provision of compounds which inhibit the activity of the VEGF receptor tyrosine kinase and which are useful for treating a neoplastic disease.

The proposed solution is the provision of anthranilic acid amide compounds of formula (I) according to claim 1 having as common structural feature the following structure: Ar-NH-PHENYL-C(O)NH-PHENYL

Anthranilic acid amide compounds of formula (I) having this common structural feature are already known as inhibitors of the activity of the VEGF receptor tyrosine kinase.

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/12445

Those known compounds are also useful for treating a neoplastic disease.
See especially WO-A-0027820 (D1), the claims, examples 47-72, tables 1 and 2.
This common structural feature is therefore not new in view of D1.

The problem underlying the invention can therefore be redefined as the provision of further anthranilic acid amide compounds useful for inhibiting the activity of the VEGF receptor tyrosine kinase and consequently useful for treating a neoplastic disease.

The inventions 1 and 2 mentioned above are different solutions to this problem, which do not share any novel common inventive feature.

Due to the fact compounds having the common structural feature useful for inhibiting the activity of the VEGF receptor tyrosine kinase and useful for treating a neoplastic disease are already known from the prior art and due to the fact that no other technical features can be regarded as special technical features in the sense of rule 13.2 PCT, the ISA is of the opinion that there is no single inventive concept underlying the two inventions claimed in the present application in the sense of rule 13.1 PCT.

3. The IEA considering the balance between necessary examination efforts and the levying of an additional examination fee shares the opinion that both inventions could be examined without extra efforts. Consequently no additional fee will be requested.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1: WO-A-00 27820

1. D1 discloses structurally very close compounds, which differ only by the nature of the halogen atom or the alkyl group (R2) when R1 is hydrogen. For instance R1 is Chloro (RN:269390-69-4; D1) or C4 alkyl (RN: 269390-90-1; D1) instead of Fluoro (or bromo or iodo) or C5 alkyl of the current application respectively. See especially table 1.
The claimed compounds are novel over D1.

2. In view of the teaching of D1 (see p. 2, l. 16-23), the problem underlying the application is the provision of further compounds useful for treating neoplastic diseases by inhibiting the activity of the VEGF receptor tyrosine kinase, the growth of tumours and VEGF-dependent cell proliferation .

The proposed solution according to claim 1 is in view of D1 considered as obvious.

From the teaching of D1 it was obvious for a skilled person to replace an halogen by another halogen atom or an alkyl group by another different alkyl group as substituent for R2 if he wanted to provide further compounds, since he knows that halogen atoms and the alkyl groups are equivalent substituents. He would therefore have, with expectation of success, considered these alternatives in order to provide further compounds useful for treating neoplastic diseases by inhibiting the activity of the VEGF receptor tyrosine kinase, the growth of tumours and VEGF-dependent cell proliferation.

D1 could only be regarded as a selection of D1 (see especially claim 7; "halogen"), if it is shown by comparative data that the claimed compounds having the group Ar being a 4-Pyridinyl group have better properties than the closest compounds of D1.

It is also stressed that the application does not contain any biological data showing that the compounds (Ia) and (Ib) solve the abovementioned problem.

Mark Andrew May
Patent Attorney

43
C
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 53 71
Fax: +41 61 322 75 32
mark_andrew.may@group.novartis.com



Europäisches Patentamt
D-80298 München

June 4, 2003

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

International Application PCT/EP02/12445 - Our Case 4-32233/A

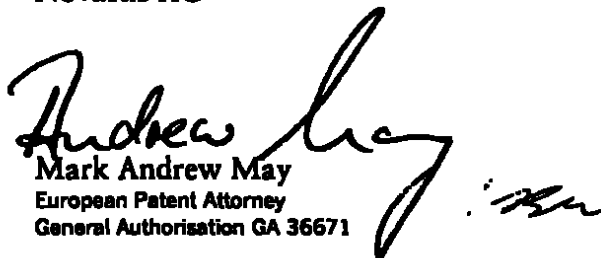
(Request for a detailed preliminary examination – second written opinion)

Ladies and Gentlemen

Thank you for the Written Opinion under Chapter II PCT of May 14, 2003.

Based on the Notice of the President of the EPO dated Nov. 2, 2001, concerning rationalisation of the international preliminary examination procedure at the EPO, we herewith request under Rule 66.3 PCT a detailed preliminary examination (second written opinion) of the above-identified application according to Section II, point 7 of the Notice of the President.

Yours very truly
Novartis AG


Mark Andrew May
European Patent Attorney
General Authorisation GA 36671

TE

14.07.2003
4-32233A
Mark A. May

VT
PCT
EP02/12445

84
C

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Grubb, Phillip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

14.05.03

Applicant's or agent's file reference
4-32233A

REPLY DUE

within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 02/12445

International filing date (day/month/year)

07/11/2002

Priority date (day/month/year)

08/11/2001

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

C07D213/38

Applicant

NOVARTIS AG

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

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

- I ☒ Basis of the opinion
- 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 Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 08/03/2004

Name and mailing address of the IPEA/

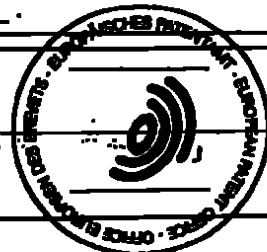


European Patent Office, Gitschiner Str. 103
D-10969 Berlin - Germany
Tel.: (+49-30) 25901-0
Fax: (+49-30) 25901-840

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/408 (cover sheet) (march 2002)

I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion 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 and will not be 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

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a **NOVARTIS AG**, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

ANTHRANILIC ACID AMIDES AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **NOVARTIS AG**, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Guido Bold

Guido BOLD
domiciled at
Bleumatthöhe 16, 5073 Gipf-Oberfrick,
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Pascal Furet

Pascal FURET
domiciled at
Rue du Riegelsbourg 24, 68800 Thann, France

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Paul William Manley

Paul William MANLEY
domiciled at
Bruggweg 12, 4144 Arlesheim, Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Dr. Guido Bold**, citizen of Griesenberg, Switzerland, residing in Glpf-Oberfrick, Switzerland, **Mr. Pascal Furet**, French citizen, residing in Thann, France, and **Mr. Paul William Manley**, British citizen, residing in Arlesheim, Switzerland.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 2nd (second) of April 2004 (twothousandandfour).



H. Staehelin, Notar

Leg.Prot.Nr.: 409 /2004

APOSTILLE	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land: Schweiz (Suisse)	Dieses authentische Urkunde
2. Unterschriften von	<i>H. Staehelin</i>
3. in der Eigenschaft von	<i>Notar</i>
4. als bei verschieben dem Siegel/Stempel des (der)	<i>Basel-Stadt</i>
Bestätigt -2 April 2004	
5. in Basel (Bâle)	6. am
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt	
8. unter Nr.	4'098/6'100
9. Beglaubigung:	10. Unterschrift:
	<i>Fischer</i>
	Heidi Fischer

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: Dr. iur. M. Staehelin

3. Actuando en calidad de: Notario público

4. Lleva el sello / estampilla de: notario público

Certificado:

5. en: Basilea

6. el: 2 de abril de 2004

7. por: la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

8. bajo el N°. 4'008/6'100

9. Sello: Cancillería de Estado de

10. Firma:

MINISTERIO DE JUSTICIA
Basilea-Ciudad

Heidi Fischer

ADOLF WATZKE
LAS FIRMAS

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

88

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04043908 00000000 Folios: 07
Fecha (RDD): 2004-05-12 16:49:43
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

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

Eduardo Nwando

Fecha: 12-05-2004.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Fecha 28/05/2004

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 17398
Fecha : 16/04/1997
Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)

País : CH SUIZA
Ciudad : 3 BASILEA
Represent: S Sustituir : S Desistir : S
No. Radicacion : 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

	scencia	Codigo	Ctr	Nombre
1	5376			ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267			ESCOBAR URIBE IGNACIO

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS AG.

REFERENCIA:	Radicación N°	04-043908
	Solicitud internacional	PCT/EP02/12445
	Fecha inicio fase nacional	08/06/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	847
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C, **07 JUN. 2004**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044