

QF



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-43909

54. TITULO

AMIDAS DE ACIDO ANTRANILICO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE
TIROSINA-CINASA DEL RECEPTOR DE VEGF.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 213/64 // A61K 31/167.
A61K 31/166.

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG.

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

MAYO 12 , 2004

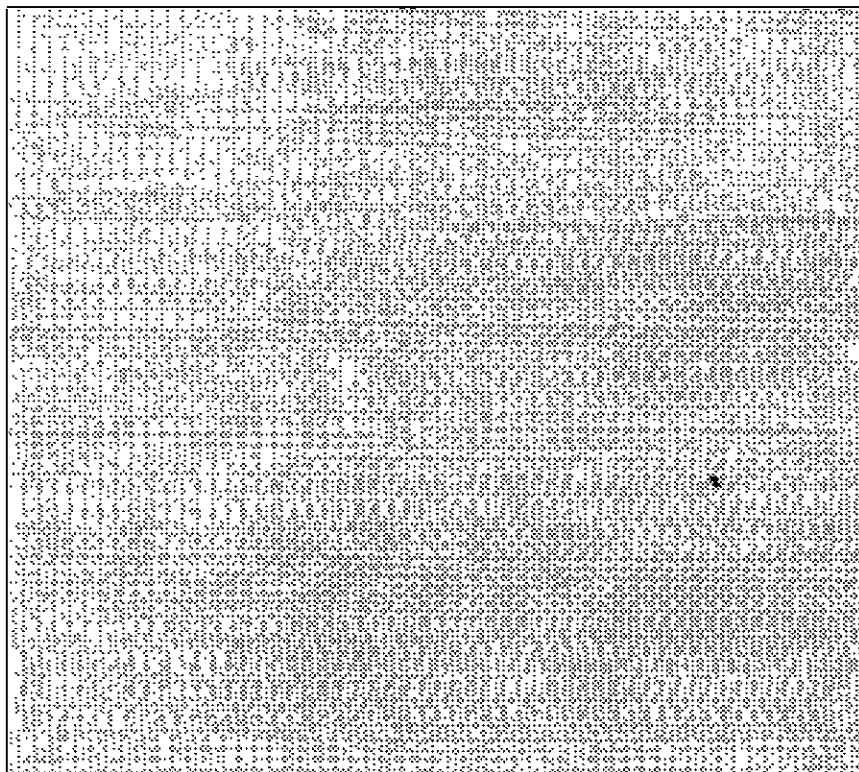
SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: NOVARTIS AG Dirección: Lichtstrasse 35 CH-4056 Basilea Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ 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 C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/EP02/12444</u> Fecha <u>Noviembre 7, 2002</u> Publicación Internacional No <u>WO 03/040102 A1</u> Fecha <u>Mayo 15, 2003</u>			
6 TÍTULO (54) AMIDAS DE ACIDO ANTRANILICO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE TIROSINA-CINASA DEL RECEPTOR DE VEGF.			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 213/64</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>REINO UNIDO</u>	(32) Fecha <u>Noviembre 8, 2001</u>	(31) Número de Solicitud <u>0126902.6</u>
9 Comprobante de pago No. <u>04 - 33.950</u> Fecha <u>Abril 28, 2004</u>			

- ☒ 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 * Copia de la notificación de un cambio.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2667

76 67

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04043909 00000000 Folios: 77
Fecha (AMD): 2004-05-12 16:50:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTM
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 33,950
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

C O N C E P T O

CANT. RENTISTICO	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 EXPEBIENTE 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 SU USO COMO INHIBIDORES DE TIROSINA-CINASA DEL RECEPTOR DE VEGF"**.

Clase: C07D 213/64


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), en donde R₁ representa H o alquilo inferior, R₂ representa H o alquilo inferior, R₃ representa perfluoroalquilo inferior, y X es O u S, o un N-óxido o su tautómero, a sales de dichas amidas de ácido antranílico, sus N-óxidos y sus tautómeros; a procesos para su preparación, su aplicación para el tratamiento del cuerpo del ser humano o animal, su uso - solos o en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos - para especialmente el tratamiento de una enfermedad neoplástica, tal como una enfermedad tumoral, de retinopatía o degeneración macular relacionada con la edad; a un método para el tratamiento de dicha enfermedad en animales, especialmente seres humanos, y al uso de dichos compuestos - solos o en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos - para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad neoplástica, de retinopatía o degeneración macular relacionada con la edad.

20

25

AMIDAS DE ACIDO ANTRANILICO Y SU USO COMO INHIBIDORES
DE TIROSINA-CINASA DEL RECEPTOR DE VEGF

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, o 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-quinasas 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.

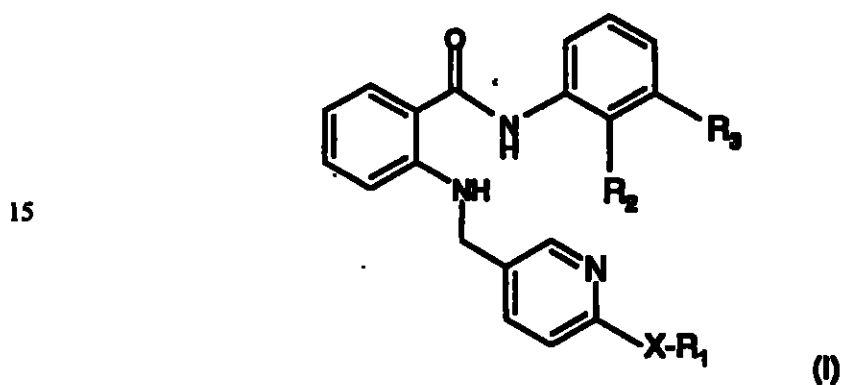
En la Publicación Internacional Número WO00/27820, se describen compuestos que pertenecen a la clase de amidas de ácido antranílico, cuyos compuestos se reporta que inhiben la actividad de
20 la tirosina-cinasa del receptor de VEGF, el crecimiento de tumores, y la proliferación celular dependiente de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

- R_1 representa H o alquilo inferior,
20 R_2 representa H o alquilo inferior,
 R_3 representa perfluoroalquilo inferior, y
X es O ó S,
a N-óxidos y tautómeros de las mismas,
y a sales de estas amidas de ácido antranílico, sus N-óxidos y sus
25 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:

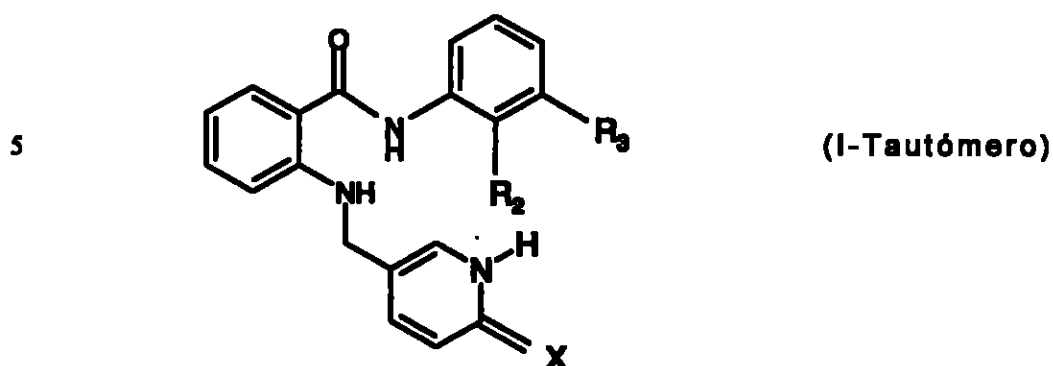
5 El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7, en especial hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados, con ramificación individual o múltiple.

10 Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, las 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 R₄ es alquilo inferior) pueden estar presentes en la configuración (R); (S), ó (R,S), de
15 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 diastereómeros puros de enantiómeros.

La invención también se refiere a los posibles tautómeros de
20 los compuestos de la fórmula I. El término "tautómeros", como se utiliza en la presente, se refiere en particular a los compuestos de la fórmula I en donde R₁ representa H, y X es O ó S, cuyos compuestos también existen hasta algún grado, si no es que totalmente, en la forma tautomérica mostrada más adelante (I-Tautómero), en donde
25 los radicales y símbolos adicionales tienen el significado definido en

la presente.



En la modalidad preferida, alquilo tiene hasta un máximo de 12
10 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
15 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.

20 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
25 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, 5 ácido oftanoico, 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 10 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 15 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.

20 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 25 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
5 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
10 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:

15 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,
20 519-24 [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 µM (0.2 µCi),
25 sulfóxido de dimetilo al 1 por ciento, y de 0 a 100 µM del compuesto

que se vaya a probar, se incuban juntos durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se termina la reacción mediante la adición de 10 microlitros de etilendiaminatetra-acetato 0.25 M (EDTA), pH de 7. Utilizando un dosificador de múltiples canales (LAB
5 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 Millipore, y se conecta a un vacío. En seguida de la eliminación completa del líquido, la membrana se lava cuatro veces
10 sucesivamente en un baño conteniendo ácido fosfórico al 0.5 por ciento (H_3PO_4), y una vez con etanol, se incuba durante 10 minutos cada vez con agitación, luego se monta en un Hewlett Packard TopCount Manifold, y se mide la radiactividad después de la adición de 10 microlitros de Microscint® (líquido contador de β -cintilación).
15 Los valores IC_{50} 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 IC_{50} 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
20 0.001 a 0.1 μM .

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

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
25 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
5 (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
10 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
- 15 - 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
20 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 pozos, 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

5 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:

se utiliza el modelo de artritis adyuvante de rata bien conocido (Pearson, Proc. Soc. Exp. Biol. 91, 95-101 (1956)) para probar la
10 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 partir del día 15 cuando ya se establezca la respuesta artrítica
15 (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.

Con detalle, las ratas Wistar machos (5 animales por grupo,
20 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 *Mycobacterium tuberculosis* aniquilada por calor y liofilizada. Las ratas se tratan con el compuesto de prueba (3, 10, ó 30
25 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
5 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).

Con base en estos estudios, un compuesto de la fórmula I sorprendentemente es apropiado para el tratamiento de
10 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
15 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
20 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 glomerulonefritis, en especial glomerulonefritis
25 mesangioproliferativa, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía

diabética, nefroesclerosis hipertensiva, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, desórdenes fibróticos (por ejemplo, cirrosis hepática), diabetes, endometriosis, asma crónico, aterosclerosis arterial o posterior a trasplante, desórdenes
5 neurodegenerativos, y en especial enfermedades neoplásicas como leucemias, en especial leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, y leucemia mieloide crónica, y otros "tumores 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
• 10 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 especialmente adecuado para prevenir la extensión metastásica de tumores y el crecimiento de micrometástasis.

15 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 la administración de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos diferentes escalonados o dados
20 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 administrar en especial para terapia de tumores en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica, o
25 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 posibles tratamientos son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o inclusive para terapia 5 quimiopreventiva, por ejemplo en los pacientes con riesgo.

Los agentes terapéuticos para la posible combinación son en especial uno o más compuestos citostáticos o citotóxicos, por ejemplo un agente quimioterapéutico o varios seleccionados a partir del grupo que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de la 10 biosíntesis de poliamina, un inhibidor de una cinasa de proteína, en especial de cinasa de proteína serina/treonina, tal como cinasa C de proteína, o de la cinasa de proteína tirosina, tal como la tirosina-cinasa del receptor de factor de crecimiento epidérmico, una citocina, un regulador de crecimiento negativo, tal como TGF- ó 15 IFN- , un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos en microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos antineoplásticos, compuestos de platina, otros compuestos 20 antiangiogénicos, agonistas de gonadotropina, antiandrógenos, bisfosfonatos, y trastuzumab.

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 25 sustituyentes 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
5 fórmula I, en donde los radicales y símbolos tienen los significados 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.

10 Adicionalmente, la invención se refiere a un método para el 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
15 los radicales y símbolos tienen los significados definidos 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
20 edad, 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 anteriormente, en una cantidad efectiva contra esta enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiera dicho tratamiento.

25 La invención se refiere en particular a un compuesto de la

fórmula I, en donde:

R₁ representa H o alquilo inferior,

R₂ representa H o alquilo inferior,

R₃ representa trifluorometilo, y

5 X es O,

a un N-óxido o un tautómero del mismo,

y a una sal de este compuesto, su N-óxido o su tautómero.

De preferencia, la invención se refiere en particular a un compuesto de la fórmula I, en donde:

10 R₁ representa H o metilo,

R₂ representa H o metilo,

R₃ representa trifluorometilo, y

X es O,

a un tautómero del mismo,

15 y a una sal de este compuesto o su tautómero.

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

2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[3-

(trifluorometil)fenil]benzamida, sal de clorhidrato,

20 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[2-metil-3-

(trifluorometil)fenil]benzamida,

2-[[[(1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinil)metil]amino]-N-[3-

(trifluorometil)fenil]benzamida, y

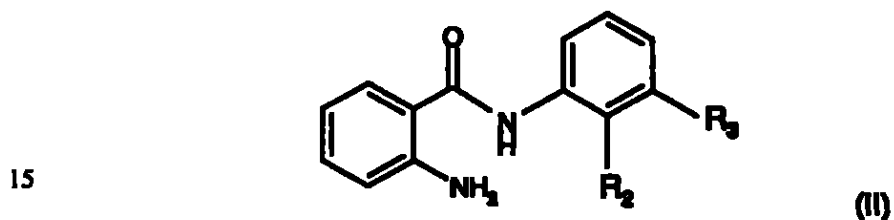
2-[[[(1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinil)metil]amino]-N-[2-metil-3-

25 (trifluorometil)fenil]-benzamida,

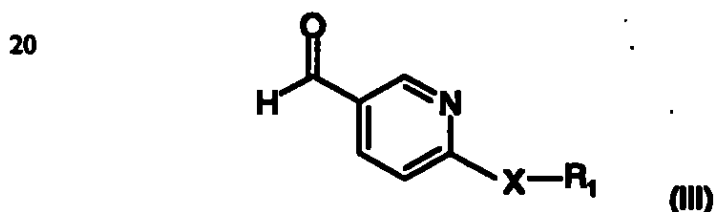
y a los tautómeros de los mismos,

o a una sal de este compuesto o su tautómero.

Un compuesto de la invención se puede preparar mediante procesos que, aunque no se aplican 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_1 representa alquilo inferior, y los símbolos restantes R_2 y R_3 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, se hace reaccionar un compuesto de la
10 fórmula II:



en donde R_2 y R_3 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, con un compuesto de carbonilo de la fórmula III:



en donde X representa O ó S, y R_1 es alquilo inferior, en la
25 presencia de un agente reductor,

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 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.

10

Descripción Detallada de la Alquilación Reductiva:

En la siguiente descripción más detallada del proceso, R_1 , R_2 , R_3 y X 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.

25 La alquilación reductiva de preferencia se realiza con 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. Jescheit, "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 R₁
representa alquilo inferior, y los símbolos restantes R₂ y R₃ son
como se definen para un compuesto de la fórmula I, obtenida
25 mediante la reacción de los compuestos de la fórmula II y de la

fórmula III, se puede hacer reaccionar adicionalmente de acuerdo con el siguiente proceso, proporcionando una amida de ácido antranílico de la fórmula I, en donde R₁ representa H. La amida de ácido antranílico de la fórmula I en donde R₁ representa alquilo inferior, se trata con yoduro de trimetilsililo durante aproximadamente 20 a 35 horas a una temperatura de entre 45°C y 70°C, en un solvente adecuado, por ejemplo un alcano halogenado, como cloroformo, opcionalmente seguido por el tratamiento con metanol.

10

Condiciones Generales del Proceso

Todos los pasos del proceso descritos en la presente se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción conocidas, de preferencia bajo aquéllas específicamente mencionadas, en ausencia de, o usualmente en la presencia de, solventes o diluyentes, de preferencia los que sean inertes para los reactivos utilizados y capaces de disolverlos, en ausencia o en la presencia de catalizador, agentes de condensación, o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, normalmente intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma de H⁺, dependiendo del tipo de reacción y/o de reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en el rango de -100°C a aproximadamente 190°C, de preferencia de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo de -80°C a -60°C, a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C, o en el punto de ebullición del solvente utilizado, bajo presión

25

atmosférica o en un recipiente cerrado, en donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón o nitrógeno.

Las sales pueden estar presentes en todos los compuestos de
5 partida y transitorios, si éstas contienen grupos formadores de sal. Las sales también pueden estar presentes durante la reacción de estos compuestos, en el entendido de que no se altere por lo mismo la reacción.

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar los
10 que sean adecuados para la reacción en cuestión incluyen, por ejemplo, agua, ésteres, normalmente alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de dietilo, éteres, normalmente éteres alifáticos, por ejemplo dietiléter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano, hidrocarburos aromáticos líquidos, normalmente
15 benceno o tolueno, alcoholes, normalmente metanol, etanol, o 1- ó 2-propanol, nitrilos, normalmente acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, normalmente diclorometano, amidas de ácido, normalmente dimetilformamida, bases, normalmente bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina, ácidos carboxílicos,
20 normalmente ácidos alcano inferior-carboxílicos, por ejemplo ácido acético, anhídridos de ácido carboxílico, normalmente anhídridos de ácido alcano inferior-carboxílicos, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, normalmente ciclohexano, hexano, o isopentano, o mezclas de estos solventes,
25 por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se informe de otra

manera en la descripción del proceso. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo, a través de cromatografía o distribución.

Los compuestos de la fórmula I, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, al solvente utilizado para la cristalización (presentes como solvatos).

En la modalidad preferida, un compuesto de la fórmula I se prepara de acuerdo con, o en analogía a, los procesos y pasos de proceso definidos en los ejemplos.

La dosificación del ingrediente activo depende de una variedad de factores, incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo, y la condición médica del paciente; la severidad de la condición que se vaya a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular empleado. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria, puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el proceso de la condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración del fármaco dentro del rango que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco en los sitios objetivos. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de un fármaco.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva, en especial una cantidad

efectiva en el tratamiento de uno de los desórdenes anteriormente mencionados, de una amida de ácido antranílico de la fórmula I, o un N-óxido o un tautómero de la misma, junto con vehículos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para
5 administración tópica, enteral, por ejemplo oral o rectal, o parenteral, y que pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos.

Para administración oral, se utilizan en especial tabletas o cápsulas de gelatina que comprendan al ingrediente activo junto con
10 diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, manitol, y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilenglicol. Las tabletas también pueden comprender aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, almidones, tales como almidón de maíz, de trigo, o de arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o
15 polivinilpirrolidona, y si se desea, desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, colorantes, saborizantes, y edulcorantes. También es posible utilizar los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención
20 en la forma de composiciones parenteralmente administrables, o en la forma de soluciones para infusión. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservadores, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la
25 presión osmótica, y/o reguladores del pH. Las presentes

composiciones farmacéuticas, las cuales, si se desea, pueden comprender otras sustancias farmacológicamente activas, se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, 5 confitería, disolución, o liofilización, y comprenden de aproximadamente el 1 por ciento al 95 por ciento, en especial de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento de ingredientes activos.

Además, la invención se refiere a una composición 10 farmacéutica para el tratamiento de tumores en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, la cual comprende una dosis antitumoralmente efectiva de un compuesto de la fórmula I como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto junto con un vehículo farmacéutico.

15 Adicionalmente, la presente invención proporciona 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 este compuesto, para utilizarse en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal.

20 La presente invención también se refiere al uso de 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 este compuesto, para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de una enfermedad neoplástica, retinopatía, o degeneración macular 25 relacionada con la edad.

En adición a esto, la presente invención enseña 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, su N-óxido o su tautómero, en una cantidad efectiva contra esta enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiera dicho tratamiento.

10

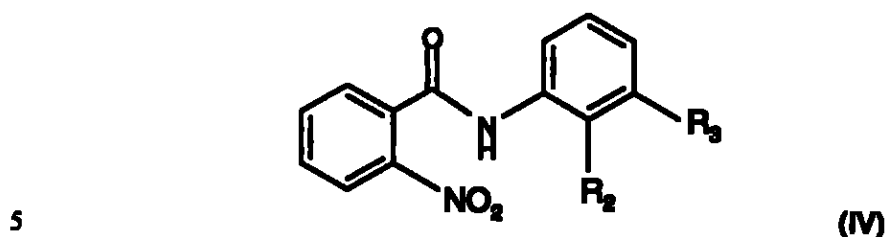
Materiales de Partida

Los nuevos materiales de partida y/o intermediarios, así como los procesos para su preparación, de la misma manera son el objeto de esta invención. En la modalidad preferida, se utilizan los materiales de partida, y se seleccionan las condiciones de reacción de tal manera que se haga posible obtener los compuestos preferidos.

Los materiales de partida de las fórmulas III, IV, y V son conocidos, están comercialmente disponibles, o se pueden sintetizar en analogía a, o de acuerdo con, los métodos conocidos en este campo.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula II se puede preparar mediante la reducción de un compuesto nitro de la fórmula IV:

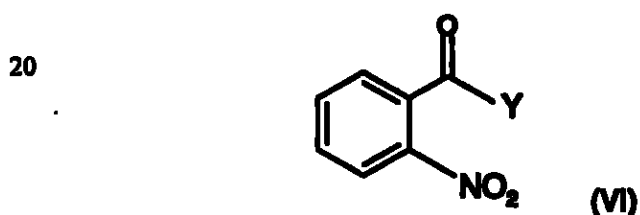
25



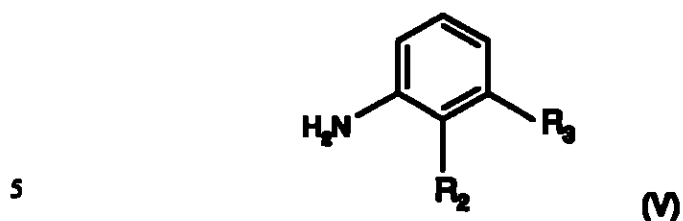
en donde R_2 y R_3 tienen los significados dados bajo la fórmula I.

La reducción de preferencia tiene lugar en la presencia de un
10 agente reductor adecuado, tal como cloruro de estaño (II) o hidrógeno en la presencia de un catalizador apropiado, tal como níquel de Raney (entonces de preferencia el hidrógeno se utiliza bajo presión, por ejemplo entre 2 y 20 bar), o PtO_2 , en un solvente apropiado, por ejemplo un alcohol, tal como metanol. La temperatura
15 de reacción de preferencia es de entre $0^\circ C$ y $80^\circ C$, en especial de $15^\circ C$ a $30^\circ C$.

Un compuesto nitro de la fórmula IV es accesible mediante la reacción de un derivado de ácido activado de la fórmula VI:



en donde Y es halógeno u otro grupo saliente adecuado, y se
25 hace reaccionar con una amina de la fórmula V:



en donde R_2 y R_3 son como se definen en la fórmula I, por ejemplo en la presencia de un agente de acoplamiento, tal como dicitclohexilcarbodi-imida, a una temperatura de entre 0°C y 50°C , de preferencia a temperatura ambiente.

10

Todos los materiales de partida restantes son conocidos, se pueden preparar de acuerdo con los procesos conocidos, o se pueden obtener comercialmente; en particular, se pueden preparar utilizando los procesos descritos en los ejemplos.

15 En la preparación de los materiales de partida, los grupos funcionales existentes que no participen en la reacción, si es necesario, se deben proteger. Los grupos protectores preferidos, su introducción, su remoción, se describen bajo "grupos protectores" o en los ejemplos.

20 Todos los materiales de partida restantes son conocidos, se pueden preparar de acuerdo con los procesos conocidos, o se pueden obtener comercialmente; en particular, se pueden preparar utilizando los procesos descritos en los ejemplos.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin
25 limitar la invención en su alcance.

Las temperaturas se miden en grados Celsius (°C). A menos que se indique de otra manera, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente.

5

EJEMPLOS

Ejemplo de Referencia 1: 2-[[6-metoxi-3-piridinil] metil]ami-no-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (no relvindi-cada)

Se agrega cianoborohidruro de sodio (8.80 gramos al 95 por ciento, 133 milimoles) en porciones durante 30 minutos a una mezcla
10 agitada de ácido acético (3.8 mililitros), 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído (Fluka, Buchs, Suiza; 7.80 gramos, 57 milimoles), y 2-amino-N-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-benzamida (paso 1.2; 13.65 gramos, 38 milimoles) en metanol (380 mililitros) a 25°C. La mezcla se agita durante 16 horas. El solvente se evapora
15 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 (Na₂SO₄), se filtran, y el solvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual
20 se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, con un eluyente de acetato de etilo al 5 por ciento en diclorometano, y se recristaliza a partir de dietiléter-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino beige, p.f. 101-103°C.

25

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 acetato de etilo (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 acetato de etilo (150 mililitros). Entonces la mezcla resultante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con acetato de etilo (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 acetato de etilo-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino beige, p.f. 157-158°C.

20

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

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

25

recupera después de 7 horas. La mezcla se filtra, y el solvente se 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.

Ejemplo 2: 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida, sal de clorhidrato

El compuesto del título se prepara mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 1, mediante la utilización del intermediario del paso 2.2 y 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído (Fluka, Buchs, Suiza); p.f. 133-135°C.

Paso 2.1: 2-nitro-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

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

Paso 2.2: 2-amino-N-[(3-trifluorometil)fenil]benzamida

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al paso 1.2, mediante la utilización de 2-nitro-N-[(3-trifluorometil)fenil]benzamida (paso 2.1); p.f. 132-133°C.

Ejemplo 3: 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[2-metil-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 3.2 y 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído (Aldrich, Buchs, Suiza); p.f. 134-135°C.

Paso 3.1: 2-nitro-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil] benzamida

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al paso 1.1, mediante la utilización de 2-metil-3-(trifluorometil)bencenamina (Fluorochem, Derbyshire, Inglaterra); p.f. 188-189°C.

Paso 3.2: 2-amino-N-[2-metil-(3-trifluorometil)fenil] benzamida

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al paso 1.2, mediante la utilización de 2-nitro-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (paso 2.1); p.f. 128-129°C.

Ejemplo de Referencia 4: 2-[[[1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinil]

metil]amino]-N-[4-propinil-3-(trifluorometil)fenil] benzamida (no reclamada)

Una mezcla de 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[4-(1-propinil)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (paso 4.1; 1.10 gramos, 2.5 milimoles) y yoduro de trimetilsililo (Fluka, Buchs, Suiza; 1.0 mililitros, 7.5 milimoles) en cloroformo (30 mililitros) se agita a 60°C

durante 16 horas bajo una atmósfera de argón. Luego la mezcla enfriada se trata con metanol (2 mililitros), y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. El solvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo se trata con una solución acuosa de amoníaco (100 mililitros al 5 por ciento), y se extrae con acetato de etilo (100 mililitros tres veces). Los extractos combinados se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mililitros), se secan (MgSO_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 acetato de etilo, y se recristaliza a partir de acetato de etilo caliente-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro; p.f. 208-212°C.

15 Paso 4.1: 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[4-(1-propinil)-3-(trifluorometil)-fenil]benzamida

Una solución agitada de 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ejemplo de Referencia 1; 3.98 gramos, 8.3 milimoles) en tolueno seco (200 mililitros) se purga con argón durante 20 minutos a 25°C. Entonces se agregan tributil-1-propinilestanano (4.1 gramos al 80 por ciento, 9.96 milimoles) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (260 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 dos horas. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (100 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
 5 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 acetato de etilo al 33 por ciento en hexano, y se recristaliza a partir de dietiléter-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo pálido; p.f.
 10 123-124°C.

Ejemplo 5: 2-[[[(1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinil)metil] amino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida

El compuesto del título se prepara mediante un método análogo
 15 al descrito en el Ejemplo 4, mediante la utilización de 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ejemplo 2); p.f. 171-172°C.

Ejemplo 6: 2-[[[(1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinil)metil]ami-no]-N-[2-metil-3-(trifluorometil)-fenil]benzamida

El compuesto del título se prepara mediante un método análogo
 al descrito en el Ejemplo 8, mediante la utilización de 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]benzamida
 (Ejemplo 3); p.f. 191-192°C.

Ejemplo 7: Cápsulas Blandas

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

Composición

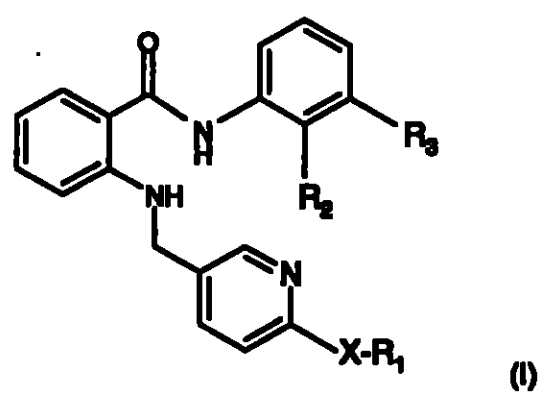
Ingrediente activo	250 gramos
Lauroglicol	2 litros

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:

R₁ representa H o alquilo inferior,

R₂ representa H o alquilo inferior,

R₃ representa perfluoroalquilo inferior, y

15

X es O ó S,

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.

2. Una amida de ácido antranílico de la fórmula I de acuerdo

20

con la reivindicación 1, en donde:

R₁ representa H o alquilo inferior,

R₂ representa H o alquilo inferior,

R₃ representa trifluorometilo, y

X es O,

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, en donde:

- 5 R_1 representa H o metilo,
 R_2 representa H o metilo,
 R_3 representa trifluorometilo, y
 X es O,
 o un tautómero de la misma,

10 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, seleccionada a partir de:

2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida, sal de clorhidrato,

15 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]benzamida,

2-[[[(1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinil)metil]amino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida, y

2-[[[(1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinil)metil]amino]-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida,

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.

5. Una amida de ácido antranílico de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un N-óxido o un

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.

6. El uso de una amida de ácido antranílico de la fórmula I, en donde los radicales y símbolos tienen los significados definidos en la reivindicación 1, 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.

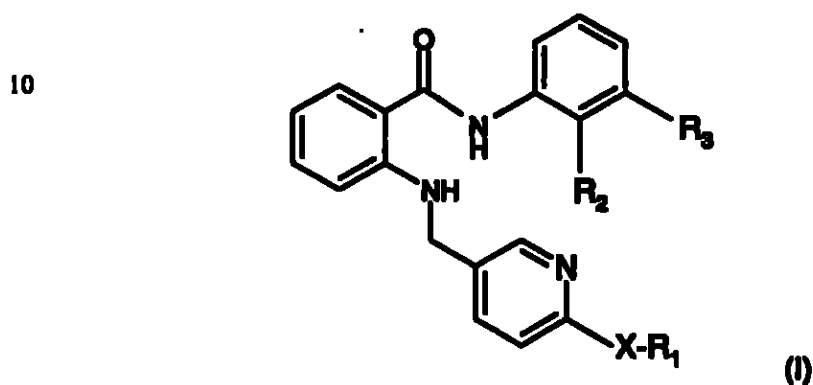
7. El uso de una amida de ácido antranílico de la fórmula I, en donde los radicales y símbolos tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de retinopatía o degeneración macular relacionada con la edad.

8. Un método para el tratamiento de una enfermedad neoplástica que responda a la inhibición de la actividad de tirosinacinas 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, su N-óxido o su tautómero, en donde los radicales y símbolos tienen los significados definidos en la reivindicación 1, en una cantidad efectiva contra dicha enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiera dicho tratamiento.

9. Una preparación farmacéutica, la cual comprende una

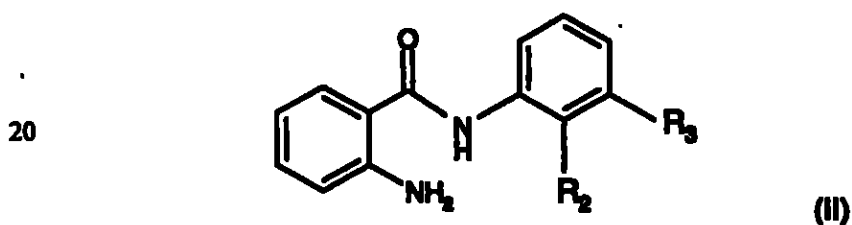
amida de ácido antranílico de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, o un hidrato o solvato de la misma, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

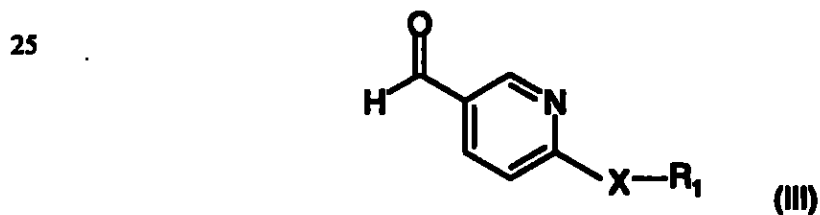


15 en donde R_1 representa alquilo inferior, y los símbolos restantes R_2 y R_3 se definen en la reivindicación 1,

en donde se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde R_2 y R_3 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, con un compuesto de carbonilo de la fórmula III:



en donde X representa O ó S, y R₁ es alquilo inferior, en la presencia de un agente reductor,

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

5 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 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
10 compuestos isoméricos de la fórmula I se separa en los isómeros individuales.

15

20

25

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 4-32234A	
International application No. PCT/EP 02/12444	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 Pharmacological 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 Glpf-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 02/12444

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 Rlegelsbourg 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 02/12444**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, Phillip
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 02/12444

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



13.05.2003

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 IPRA on:

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/040102 A1

(51) International Patent Classification: C07D 213/64, 213/70, A61K 31/44, A61P 35/00

(74) Agents: GROS, Florent et al.; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP02/12444

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

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GR, 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, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0126902.6 8 November 2001 (08.11.2001) GB

(84) Designated States (regional): Eurasian 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).

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GmbH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

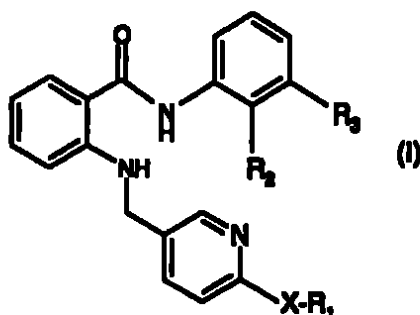
Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): BOLD, Guido [CH/CH]; Bleumathhöhe 16, CH-5073 Gipf-Oberfrick (CH). FURET, Pascal [FR/FR]; 24, rue du Riegelsbourg, F-68800 Thann (FR). MANLEY, Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH).

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

(54) Title: ANTHRANILIC ACID AMIDES AND THEIR USE AS VEGF RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS

WO 03/040102 A1



(57) Abstract: The invention relates to anthranilic acid amide derivatives of formula (I), wherein R₁ represents H or lower alkyl, R₂ represents H or lower alkyl, R₃ represents perfluoro lower alkyl, and X is O or S, or an N-oxide or a tautomer thereof, to salts of such anthranilic acid amides, their N-oxides and their tautomers; processes for the preparation thereof, the application thereof for the treatment of the human or animal body, 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; a method for the treatment of such a disease in animals, especially in humans, and 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 -32234A	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 02/12444	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 4 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:

ANTHRANILIC ACID AMIDES AND THEIR USE AS VEGF RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS

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.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/12444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/64 C07D213/70 A61K31/44 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 A61K A61P

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)

CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal

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 page 8; claim 1; example 34 page 20	1-10

☐ 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.
- *B* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 March 2003

Date of mailing of the international search report

04/04/2003

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/12444

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 8 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 compounds.
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:

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 REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/12444

58

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
			CA 2350208 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

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

PCT/EP 0 2 / 1 2 4 4 4

International Application No.

(07.11.2002)

07 NOV 2002

International Filing Date

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-32234A

Box No. I TITLE OF INVENTION Anthranilic Acid Amides and Pharmacological 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)

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

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.)

BOLD, Guido
Bleumatthöhe 16
5073 Gipf-Oberfrick
CH

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:

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: (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.)

FURET, Pascal
Rue du Riegelsbourg 24
68800 Thann
FR

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:

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: (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.)

MANLEY, Paul William
Bruggweg 12
4144 Ariesheim
CH

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:

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: (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.)

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:

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

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

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| ☒ 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:
 - (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;
 - (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.

Continuation of Box No. II

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

Continuation of Box No. III

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

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)	0126902.6	GB		
item (2)				
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:

(a) the following number of sheets in paper form:

request (including declaration sheets) : 6
description (excluding sequence listing part) : 23
claims : 4
abstract : 1
drawings : -

Sub-total number of sheets : 34

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) : -

Total number of sheets : 34

(b) sequence listing part of description filed in computer readable form

(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))

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):

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):

- | | Number of items |
|---|-----------------|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 1 |
| 2. ☒ original separate power of attorney | 1 |
| 3. ☐ original general power of attorney | |
| 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 38671 + 37586 | 2 |
| 5. ☐ statement explaining lack of signature | |
| 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) | 1 |
| 7. ☐ translation of international application into (language): | |
| 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material | |
| 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) | |
| (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) | |
| (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 | |
| (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

01.11.2002

GROS, Florent AV 38671 + 37586

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:

(02.11.02)

07 NOV 2002

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

2. Drawings:

☐ received:☐ not received:

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

PCT

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

Applicant's or agent's file reference 4 -32234A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/EP02/12444	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 C07D213/64		
Applicant NOVARTIS AG et al		

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 4 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 14.05.2003	Date of completion of this report 15.12.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays-Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer De Jong, B Telephone No. +31 70 340-2833 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/12444**

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

1-23 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 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/EP02/12444**

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. 8 (with respect to industrial application)

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. 8

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.

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
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7,9,10
	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 8 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 V

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

Reference is made to the following document:

D1: WO 00 27820 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;HOFMANN
FRANCESCO (CH); MANLEY PAUL) 18 May 2000 (2000-05-18) cited in the
application

The present application relates to VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors of formula I. D1 discloses structurally related compounds with the same use. The compounds of the present application represent a novel selection from the compounds disclosed in D1. Such a selection can only be considered as inventive in case there is evidence that the new selection is associated with a surprising effect. Since there is no evidence of a surprising effect, the subject-matter of claims 1-10 cannot be considered as inventive.

Claim 6,7,9,10 should refer to compounds of formula 1 according to claim 1.

29.10.2003
4 -32234A
Mark A. May

OFFACT
PCT
EP02/12444

TREATY

Corporate Intellectual Property				
31. Juli 2003				
APPL	M/D	F/L	S	Copy:

PCT

69

From the:
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

GRUBB, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing (day/month/year)		29.07.2003
Applicant's or agent's file reference 4 -32234A		REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing
International application No. PCT/EP02/12444	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 C07D213/64		
Applicant NOVARTIS AG et al		

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 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).

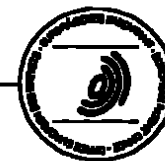
How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

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 69.2 is: 08/03/2004.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer / Examiner De Jong, B Formalities officer (incl. extension of time limits) Lafitte-de Jong, S Telephone No. +31 70 340 4827
---	--



WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP02/12444

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:

1-23 as originally filed

Claims, No.:

1-10 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 OPINION

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. 8 (with respect to industrial application),

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. 8.

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.

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

1. Statement	
Novelty (N)	Claims
Inventive step (IS)	Claims 1-10
Industrial applicability (IA)	Claims

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP02/12444**

2. Citations and explanations
see separate sheet

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/12444

Re Item III**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and Industrial applicability**

Claim 8 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 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 00 27820 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;HOFMANN FRANCESCO (CH); MANLEY PAUL) 18 May 2000 (2000-05-18) cited in the application

The present application relates to VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors of formula I. D1 discloses structurally related compounds with the same use. The compounds of the present application represent a novel selection from the compounds disclosed in D1. Such a selection can only be considered as inventive in case there is evidence that the new selection is associated with a surprising effect. Since there is no evidence of a surprising effect, the subject-matter of claims 1-10 cannot be considered as inventive.

If the applicant chooses to give evidence by comparative tests, these must be carried out in respect of the relevant closest state of the art. In the present case this seems to be the compound of example 34 in D1.

Claim 6,7,9,10 should preferably refer to compounds of formula 1 according to claim 1.

PATENT COOPERATION TREATY

74

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year)

01 March 2003 (01.03.03)

Applicant's or agent's file reference

4-32234A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP02/12444

International filing date (day/month/year)

07 November 2002 (07.11.02)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

NOVARTIS PHARMA GmbH
Brunner Strasse 59
A-1235 Vienna
Austria

State of Nationality

AT

State of Residence

AT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

NOVARTIS PHARMA GmbH
Brunner Strasse 59
A-1230 Vienna
Austria

State of Nationality

AT

State of Residence

AT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the designated Offices concerned



the International Searching Authority



the elected Offices concerned



the International Preliminary Examining Authority



other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Leslie BARRIOS

Telephone No. (41-22) 338 8715

Europäisches Patentamt
D-80298 München

TELEFAX

From: +41 61 322 75 32
To: 004989 2399 4465

Total pages: 1

July 1, 2003

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

International Application PCT/EP02/12444 - Our Case 4-32234/A
(Request for a detailed preliminary examination – second written opinion)

Ladies and Gentlemen

Thank you for the Written Opinion under Chapter II PCT of June 26, 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


Dr. Mark Andrew May
European Patent Attorney
General Authorization GA 36671

TE

26.08.2003
4 -32234A
Mark A. May

VT
PCT
EP02/12444

Corporate Intellectual Property

30. JUNI 2003

APPL. M/D F/L PS Copy:

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

GRUBB, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 26/06/2003

Applicant's or agent's file reference
4 -32234A

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

International application No.

PCT/EP 02/ 12444

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

C07D213/64

Applicant

NOVARTIS AG et al

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 66.4b1.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.5.

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/

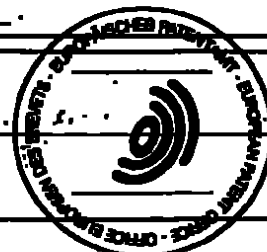


European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

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

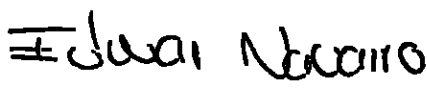
1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been 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.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	(✓)
- Descripción de la invención.		()	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes.		()	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.		()	()
- Representación gráfica 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:


 Fecha: 12-05-2004

79



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
SISTEMA DE REGISTRO
Fecha 28/05/2004

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

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

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

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

Encontrados (1/1) registro(s)

48
80

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG.

Oficio N°
05573

ASUNTO:

Radicación N°	04-043909
Solicitud internacional	PCT/EP02/12444
Fecha inicio fase nacional	08/06/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

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

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

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

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
01 JUN 2004

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia