



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-76615

54. TÍTULO Uso de antagonistas del receptor B2 de hadi-
quinina para el tratamiento de la osteo-

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 38/04 ; A61P19/00

71. SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Luis Patiño Leyva

22. BOGOTÁ, D. C., 3 de agosto de 2005

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

07-08-05

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH**

Dirección: Brüningstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:
E-mail:

Fax:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 – Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número 2.930.616 TP 2698

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **MICHAELIS Martin**

Dirección: Savignystr. 22,

Nacionalidad o Domicilio: 60325 Frankfurt, Alemania

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/000550

Fecha Enero 23 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/069266 A2

Fecha Agosto 19 de 2004

⑥ **Título (54)** USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR B2 DE BRADIQUININA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTROSIS.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** A61K 38/04 ; A61P 19/00.

PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Febrero 7 de 2003

(31) Número de Solicitud

103 04 994.0

⑧

Comprobante de pago No.

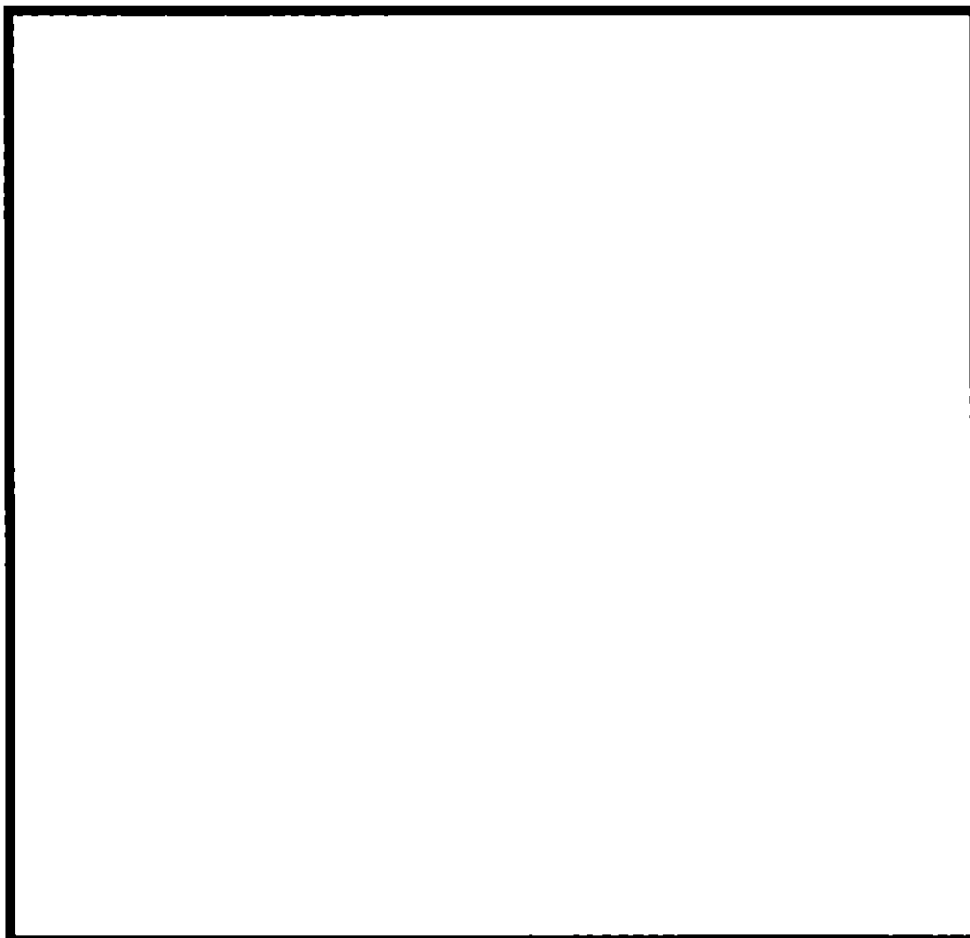
Fecha

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

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Sustitución del poder.
- ☐ 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 del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA: 

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
RUDOLPHI Karl	Kapuziner Strasse 19,	55116 Mainz, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Reivindicaciones corregidas, con su correspondiente traducción al castellano.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05076615 00000000 Folios: 42
Fecha (AMD): 2005-06-03 17:27:49
Tramite : 011/PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2003 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 57,413
FECHA : AGOSTO 2 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

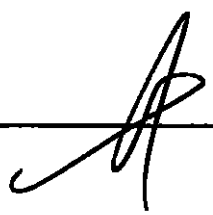
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40240237	02/08/2005	3,253,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

Ref. 57244

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. HOLLMANN RESTREPO

ABO ADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

**Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer**

acting on behalf of and representing

Company's
Name

**Aventis Pharma
Deutschland GmbH**

Company's
Domicile

domiciled in
**D-65926 Frankfurt am Main
Germany**

heretby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

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

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

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

Signed in Frankfurt..am Main

on this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi)
- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

Yo(nosotros)

**Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer**

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(nombres) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

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

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

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, emendaciones, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y, en general, para dar por dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto, y tomar todas las medidas que creyeren convenientes al salvaguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento declaro que el presente es válido y bueno todo cuanto los apoderados (nuestros) hagan (nuestro beneficio).

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

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

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

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

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

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

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

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

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

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

Fed. Rep. of Germany

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

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

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

conforme a las leyes de

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

Firmado en

El de

de 19



It is officially certified
her by that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten Unterschrif-
ten der

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

- personally known to me -
have signed this document.

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt.

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

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

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

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

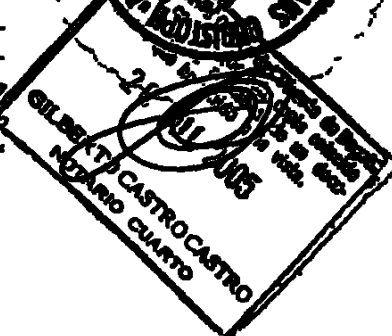
Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


Notary Public
N o t a r

Kostenberechnung
Geschäftswert: DM 10.000,--
Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40


N o t a r



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Hans Christoph Beil
und die Echtheit des beinverfickten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

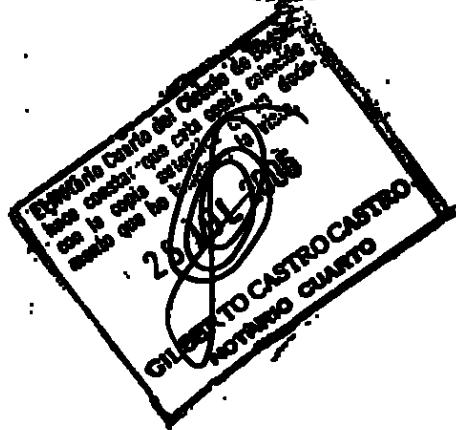
Frankfurt am Main, den 17. 2. 05

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung




Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-583050 * Fax: 49-69-583080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

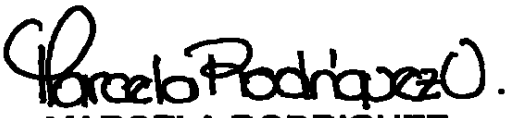
CERTIFICA

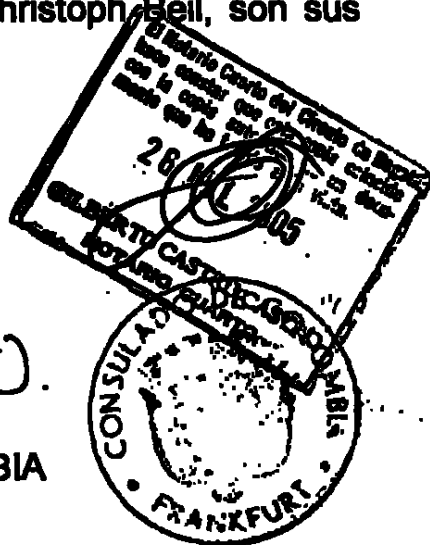
Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

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

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

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00

8

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

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

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

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

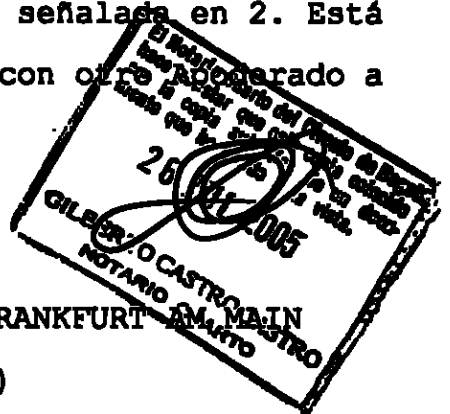
a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

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

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

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN
(Firma y Sello Oficial)



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

Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

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

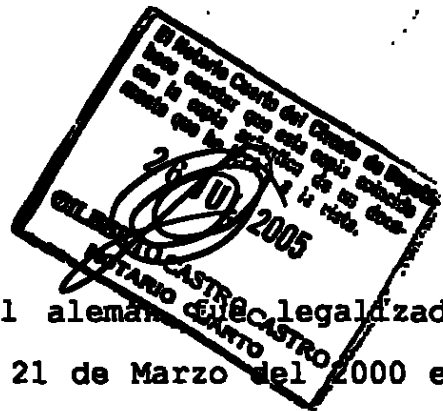
DR: HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

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

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

Frankfurt am Main, 17.2.2000

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



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

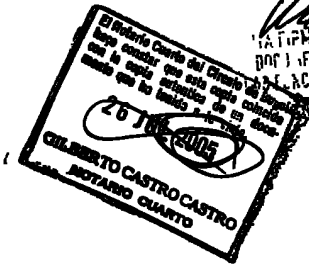
ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 9498 Minjusticia

MINIC. EXTER. RELACIONES
INTERNAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2300 MAR 23

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D. C.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

E. S. D.

REF: Poder otorgado por la sociedad AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH,
domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania, a GUSTAVO HOLLMANN
RESTREPO el 11 de febrero de 2000, con facultades para sustituir
y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, aquí incluido.

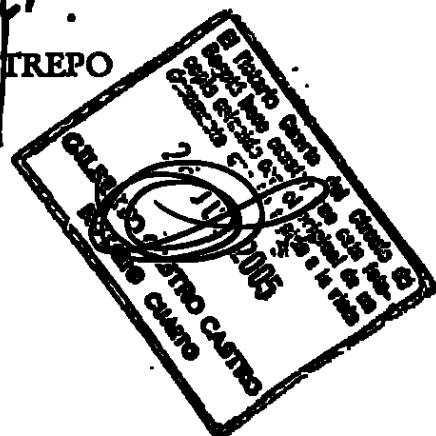
Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en Santafé
de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente digo a usted,
que sustituyo el poder con que obro al doctor LUIS PATIÑO LEYVA, domiciliado en
Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, con las mismas
facultades con que me fue conferido para este caso.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903

Acepto la sustitución,


LUIS PATIÑO LEYVA
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P. No. 2698



DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL

Y RECIBO DE LA PRESENTACION

24 FEB 2004

En Bogotá, D. C. _____ año mil

GILBERTO CASTAÑO (C) (M) (P) (R) (S) (T) (U) (V) (W) (X) (Y) (Z)

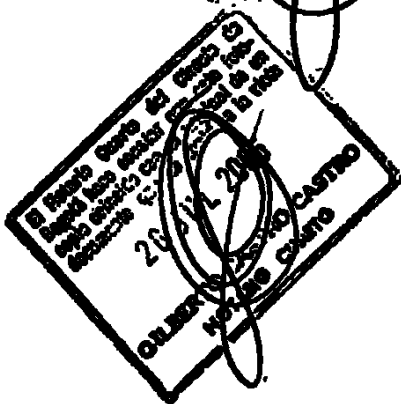
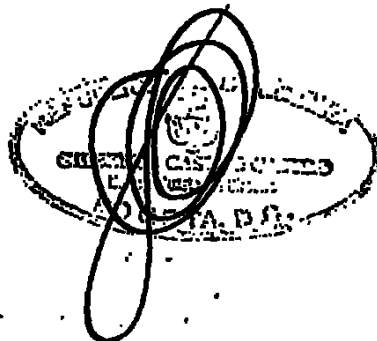
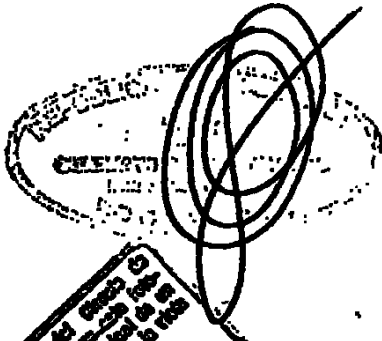
Compare RO, GUSTAVO HOLLAHUR RESTREPO

con 2878023

de BOGOTA TP 4 5903 CSI

Que la (s) firma(s) _____
documento es (son) _____
En constancia _____

[Handwritten signature]



(10)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. August 2004 (19.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/069266 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 38/04,
A61P 19/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000550

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Januar 2004 (23.01.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 04 994.0 7. Februar 2003 (07.02.2003) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brünningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: MICHAELIS, Martin; Savignyst. 22, 60325
Frankfurt (DE). RUDOLPHI, Karl; Kapuziner Strasse 19,
55116 Mainz (DE).

(74) Anwalt: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH; Patent- und Lizenzabteilung, Industriepark
Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF BRADYKININ-B2 RECEPTOR ANTAGONISTS FOR TREATING OSTEOARTHRITIS

(54) Bezeichnung: DIE VERWENDUNG VON ANTAGONISTEN DES BRADYKININ-B2 REZEPTORS ZUR BEHANDLUNG
VON OSTEOARTHROSE

(57) Abstract: Peptides that have a Bradykinin-antagonistic effect are suitable for the production of drugs for use in the prophylaxis
and therapy of diseases whose progression is associated with an increased activity of matrix metalloproteinases. These diseases
include degenerative articular diseases, for example osteoarthritis, spondylosis and chondroporosis after joint trauma or prolonged
joint immobilization after meniscus or patella injuries or ruptures of a ligament.

(57) Zusammenfassung: Peptide mit Bradykinin-antagonistischer Wirkung eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln
zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinasen
beteiligt sind. Dazu gehören Erkrankungen wie degenerative Gelenkerkrankungen, beispielsweise Osteoarthritis, Spondylose
sowie Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder
Bänderrissen.

WO 2004/069266 A2

Die Verwendung von Antagonisten des Bradykinin-B2 Rezeptors zur Behandlung von Osteoarthritis

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Peptiden mit Bradykinin-antagonistischer Wirkung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von degenerativen Gelenkserkrankungen.

In degenerativen Gelenkserkrankungen wie Osteoarthritis findet eine langsam fortschreitende Zerstörung des Gelenkes statt, die insbesondere durch den proteolytischen Abbau von Kollagen durch Kollagenasen bedingt ist. Kollagenasen gehören zur Superfamilie der Metalloproteinasen (MP) bzw. Matrix-Metalloproteinasen (MMPs). MMPs sind fähig, fibrilläres und nicht-fibrilläres Kollagen sowie Proteoglycane abzubauen, die sämtlich wichtige Bestandteile der Knorpelmatrix darstellen. MMP 3 ist am biologischen Abbau der extrazellulären Matrix beteiligt und wird in erhöhten Spiegeln bei Patienten mit Osteoarthritis gefunden, weshalb MMP 3 eine besondere Bedeutung beim Abbau der Gelenkmatrix in der Osteoarthritis zugesprochen wird (Manicourt et al. (1994), Arthritis and Rheumatism, 37:1774-83).

Bradykinin ist ein natürlich vorkommendes Nonapeptid, das einige pharmakologische Effekte aufweist, die zu Entzündungen und Schmerzen führen. Peptide mit Bradykinin-antagonistischer Wirkung werden bereits im Europäischen Patent EP 0 370 453 B1 beschrieben. Ferner ist bekannt, dass Peptide mit Bradykinin-antagonistischer Wirkung bei der Behandlung von Osteoarthritis oder rheumatoider Arthritis eingesetzt werden können (AU 638 350). Osteoarthritis und rheumatoide Arthritis sind Gelenkerkrankungen mit starken entzündlichen Phasen im Krankheitsverlauf. In Lerner et al. (Arthritis and Rheumatism (1987), 30, 530 – 540) wird berichtet, dass im Rahmen von rheumatoider Arthritis Bradykinin zwar die Knochenresorption verstärken kann, jedoch den Abbau der Knorpelmatrix selbst nicht stimuliert.

In dem Bestreben, wirksame Verbindungen zur Behandlung von degenerativen Gelenkserkrankungen zu finden, wurde nun gefunden, dass das erfindungsgemäß eingesetzte Peptid die Freisetzung von MMP's wie MMP-3 (sowie MMP-1 und MMP-13) hemmt. Dadurch kann der Matrixabbau wesentlich effektiver gehemmt werden, als nur durch die Inhibition von bereits freigesetzter oder im Gewebe gebildeten MMP's selbst.

wobei

- 5 R(1) wie A unter a₁) oder a₂) definiert ist,
 R(2) Wasserstoffatom oder Methyl bedeutet,
 R(3) Wasserstoffatom oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder durch Amino, substituiertes Amino, Hydroxy, Carbamoyl, Guanidino, substituiertes Guanidino, Ureido, Mercapto, Methylmercapto, Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Fluorphenyl,
 10 4-Nitrophenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, Phthalimido, 4-Imidazolyl, 3-Indolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder Cyclohexyl monosubstituiert ist,

wobei substituiertes Amino für einen Rest -NH-A- und substituiertes Guanidino für einen Rest -NH-C(NH)-NH-A stehen, in denen A wie unter a₁) oder a₂)
 15 definiert ist;

- B Arg, Lys, Orn, 2,4-Diaminobutyroyl oder einen L-Homoargininrest,
 wobei jeweils die Amino- oder die Guanidinogruppe der Seitenkette
 durch ein A wie unter a₁) oder a₂) beschrieben substituiert sein kann;

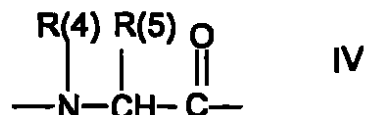
X⁻ eine Verbindung der Formel IIIa oder IIIb

20



25

worin G' unabhängige voneinander einem Rest der Formel IV



35

worin R(4) und R(5) zusammen mit den diesen tragenden Atomen ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem mit 2 bis 15 C-Atomen bilden, und n 2 bis 8 ist;

- E den Rest von Phenylalanin bedeutet,

Heteroarylreste wie oben unter a₂) beschrieben mit gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 gleichen oder verschiedenen Resten substituiert sein können;

- E Phenylalanin, 2-Chlorphenylalanin, 3-Chlorphenylalanin, 2-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 4-Fluorphenylalanin, Tyrosin, O-Methyltyrosin oder β -(2-Thienyl)-alanin;
- K eine kovalente Bindung und
- M eine kovalente Bindung ist.

Die Erfindung betrifft ferner die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindung der Formel I, worin bedeuten:

- A Wasserstoffatom, (D)- oder (L)-H-Arg, (D)- oder (L)-H-Lys oder (D)- oder (L)-H-Orn;
- B Arg, Orn oder Lys,
- wobei die Guanidinogruppe oder die Aminogruppe der Seitenkette durch Wasserstoffatom, (C₁-C₈)-Alkanoyl, (C₆-C₁₂)-Aryloyl, (C₃-C₉)-Heteroaryl, (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl oder (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl substituiert sein kann, wobei die Aryl, Heteroaryl-, Aryloyl, Arylsulfonyl- und Heteroarylreste gegebenenfalls mit 1, 2, 3 oder 4 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Methyl, Methoxy und Halogen substituiert sein können;
- C Pro-Pro-Gly, Hyp-Pro-Gly oder Pro-Hyp-Gly;
- E Phe oder Thia;
- F Ser, Hser, Lys, Leu, Val, Ile, Met oder Thr;
- K eine kovalente Bindung
- M eine kovalente Bindung
- G den Rest eines heterocyclischen Ringsystems der Formel IV, ausgewählt aus den Resten der Heterocyklen Pyrrolidin (A), Piperidin (B), Tetrahydroisochinolin (C), cis- oder trans-Decahydroisochinolin (D), cis-endo-Octahydroindol (E), cis-exo-Octahydroindol (E), trans-Octahydroindol (E), cis-endo-, cis-exo-, trans-Octahydrocyclopentano[b]pyrrol (F), oder Hydroxyprolin (V);
- F' Arg;
- I OH.

Die Erfindung betrifft auch die erfindungsgemäße Verwendung von einer Verbindung der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausgewählt ist aus der Gruppe:

Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, 5 Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidinyl, Tetrahydrofuranly, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4- 10 Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl verstanden.

Bevorzugt sind Pyridyl; wie 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl; Pyrrolyl; wie 2-Pyrrolyl und 3-Pyrrolyl; Furyl; wie 2-Furyl und 3-Furyl; Thiophenyl, Thienyl; wie 2-Thienyl und 3-Thienyl; Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranly, Benzothiophenyl, 1,3-Benzodioxolyl, 15 Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chromanyl, Isochromanyl, Cinnolinyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Phthalazinyl, Pyridoimidazolyl, Pyridopyridinyl, Pyridopyrimidinyl, Purinyl und Pteridinyl.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Peptide werden wie in EP 0 370 453 B1 beschrieben 20 hergestellt.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur selektiven Prophylaxe und Therapie von degenerative Gelenkerkrankungen 25 wie Osteoarthrose, Spondylose oder Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen.

Unter dem Begriff „Osteoarthrose“ wird eine Erkrankung verstanden, die vorwiegend bei einem Missverhältnis zwischen Beanspruchung und Belastbarkeit der einzelnen Gelenkanteile und Gelenkgewebe entsteht, die mit einer zunehmenden Knorpeldestruktion verbunden ist 30 und vorwiegend nicht entzündlich ist. Im Vordergrund der Pathologie stehen Schädigungen des Gelenkknorpels wie Auffaserung, Demarkierung oder Hyalinisierung, gefolgt von reaktiven Veränderungen des subchondralen Knochens sowie Kapselveränderungen.

Die für die Aminosäuren verwendeten Abkürzungen entsprechen dem in der Peptidchemie üblichen drei Buchstaben-Code wie er in Europ. J. Biochem. 138, 9 (1984) beschrieben ist.

Weitere verwendete Abkürzungen sind nachfolgend aufgelistet.

Oic	Octahydro-1H-indol-2-carbonyl
5 Thia	2-Thienylalanyl
Tic	1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-ylcarbonyl

HOE 140 wurde wie in EP 0 370 453 B1 beschrieben hergestellt.

10

Pharmakologische Beispiele

Für die Analyse der krankheitsmodifizierenden Wirkung von HOE140 in einem Knorpel-relevanten Zellkulturmodell wurde die MMP3 Expression in der Chondrosarcom Zelllinie SW1353 (ATCC: HTB 94) analysiert. Für die Versuche wurden SW1353 Zellen unter Standard
15 Bedingungen (37°C, 5% CO₂) in DMEM-Glutamax mit 10% Fötalem Kälberserum (FKS) in Plastikkulturflaschen kultiviert. Nach ab-trypsinieren der Zellen wurden 50.000 Zellen je well einer 96-well Flachboden Platte in Medium ohne FKS ausgesät und mit der Verbindung HOE140 im Inkubator vorinkubiert. Nach einer Stunde erfolgte die Stimulation der Zellen durch Zugabe von humanem IL1- β (0,1 ng/ml, Roche) in einem Gesamtvolumen von 300 μ l.
20 Nach 24 Stunden Inkubation unter Standardbedingungen wurde der Zellkulturüberstand abgenommen, 5 Minuten zentrifugiert und bei -20 °C bis zur weiteren Analyse eingefroren. Die Analyse der MMP3 Expression in den Zellkulturüberständen erfolgt dann mittels eines kommerziellen MMP3 ELISA Testsystems (Amersham) nach Angaben des Herstellers. Parallel dazu wurde mit den verbleibenden Zellen ein WST-Zytotoxizitätstest durchgeführt. Dazu wurde
25 das kommerzielle Testsystem der Firma Roche verwendet und die Messung nach Angaben des Herstellerprotokolls durchgeführt.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse.

Bradykinin erhöht die MMP3 Freisetzung um mehr als 30%. Diese erhöhte Freisetzung von
30 MMP 3 wurde mit HOE140 dosis-abhängig gehemmt.

Tabelle 1 MMP-3 Freisetzung aus SW-Zellen

Patentansprüche

1. Verwendung der Verbindung der Formel I

5 A-B-X-E-F-K-(D)-TIC-GM-M-F'-I (I)

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von degenerativen Gelenkserkrankungen, in welcher bedeuten:

A a₁) Wasserstoffatom, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkanoyl, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl
10 oder

(C₁-C₈)-Alkylsulfonyl, in welchen jeweils 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome
gegebenenfalls durch 1, 2 oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der
Reihe Carboxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkoxy,
Halogen, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Carbamoyl, Sulfamoyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
15 (C₆-C₁₂)-Aryl und (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₅)-alkyl ersetzt sind,
oder in welchen jeweils 1 Wasserstoffatom gegebenenfalls durch einen Rest aus
der Reihe (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfinyl,
(C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy,
(C₃-C₉)-Heteroaryl und (C₃-C₉)-Heteroaryloxy

20 und 1 oder 2 Wasserstoffatome durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Reste
aus der Reihe Carboxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy,
Halogen, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Carbamoyl, Sulfamoyl, (C₁-C₄)-Alkylloxycarbonyl,
(C₆-C₁₂)-Aryl und (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₅)-alkyl ersetzt sind,

a₂) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Carbamoyl,

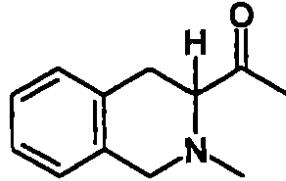
25 das gegebenenfalls am Stickstoff durch (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₆-C₁₂)-Aryl
substituiert sein kann,

(C₆-C₁₂)-Aryl, (C₆-C₁₂)-Aryloyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl oder (C₃-C₉)-Heteroaryl oder
(C₃-C₉)-Heteroaryloyl, wobei in den unter a₁) und a₂) definierten Resten jeweils
Heteroaryl, Aryloyl, Arylsulfonyl und Heteroaryloyl gegebenenfalls durch 1, 2, 3
30 oder 4 verschiedene Reste aus der Reihe Carboxy, Amino, Nitro, Hydroxy, Cyano,
(C₁-C₄)-Alkylamino, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Di-(C₁-C₄)-alkylamino,
Carbamoyl, Sulfamoyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind, oder

a₃) einen Rest der Formel II,

- E den Rest von Phenylalanin bedeutet,
das gegebenenfalls durch Halogen in der 2-, 3- oder 4-Ringposition
substituiert ist, oder
Tyrosin, O-Methyltyrosin, 2-Thienylalanin, 2-Pyridylalanin oder
Naphthylalanin bedeutet;
- F unabhängig voneinander den Rest einer neutralen, sauren oder
basischen, aliphatischen oder aromatischen Aminosäure bedeutet,
die in der Seitenkette substituiert sein kann,
oder eine kovalente Bindung bedeutet;

(D)-Tic den Rest der Formel V



V

- G G' bedeutet oder eine kovalente Bindung;
- F' den Rest einer basischen Aminosäure Arg oder Lys in der L- oder D-Form
oder eine kovalente Bindung,
wobei die Guanidinogruppe oder Aminogruppe der Seitenkette durch A
wie unter a₁) oder a₂) definiert substituiert sein kann,
oder einen Rest -NH-(CH₂)_n- mit n gleich 2 – 8,
oder eine kovalente Bindung bedeutet:
- I -OH, -NH₂ oder NHC₂H₅;
- K den Rest -NH-(CH₂)_x-CO mit x gleich 1 bis 4 oder eine kovalente
Bindung;
- M wie F definiert,
sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der
Formel I eingesetzt wird, in welcher bedeuten:

- B Arg, Orn oder Lys,
wobei die Guanidinogruppe oder die Aminogruppe der Seitenkette
unsubstituiert ist oder durch (C₁-C₈)-Alkanoyl, (C₇-C₁₃)-Aryloyl, (C₃-C₉)-

I OH.

4. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I ausgewählt ist aus der Gruppe:
 - 5 H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
 - H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
 - H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
 - H-(D)-Arg-Arg-Hyp-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH und
 - 10 H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH.
5. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-L-prolylglycyl-3-(2-thienyl)-L-alanyl-L-seryl-(3R)-1,2,3,4-tetrahydro-3-isochinolincarbonyl-(2S,3aS,7aS)-octahydro-1H-indol-2-carbonyl-L-arginin eingesetzt wird.
 - 15
6. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von degenerativen Gelenkserkrankungen wie Osteoarthritis, Spondylose oder Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen.
 - 20
7. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Applikation durch subkutane, intra-artikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion oder transdermale Applikation erfolgt.
 - 25

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/000550

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K38/04 A61P19/02		
Nach der Internationalen Patentsklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. ALS WESENTLICH ANGEBEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
P,X	WO 03/063799 A (DEMOPULOS GREGORY A ; OMEROS CORP (US); HERZ JEFFREY M (US); PALMER PA) 7. August 2003 (2003-08-07) Seite 1, Zeile 23 - Zeile 24; Tabellen 16,17	1-7
A	EP 0 370 453 A (HOECHST AG) 30. Mai 1990 (1990-05-30) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-7
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Keine Auslegung Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Besetzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 2. August 2004		Abschließung des internationalen Recherchenberichts 11/08/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 6816 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3010		Bevollmächtigter Beauftragter Bayrak, S

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

**(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI**

**(43) Fecha de Publicación Internacional
19 Agosto 2004 (19.08.2004)
PCT**

**(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/069266 A2**

-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 38/04, A61P 19/00**
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/000550
(22) Fecha de Presentación Internacional: 23 Enero 2004 (23.01.2004)
(25) Idioma de Presentación: Alemán
(26) Idioma de Publicación: Alemán
(30) Datos de Prioridad:
101 04 994.0 7 Febrero 2003 (07.02.2003) DE
**(71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH (DE/DE);
Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)**
**(72) Inventores: MICHAELIS, Martín, Savignystr. 23, 60325 Frankfurt (DE),
RUDOLPHI, Karl, Kapuziner Strasse 19, 55116 Mainz (DE).**
**(74) Agente: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH; Patentes y
Licencias, (DE/DE); Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt
(DE)**
**(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección regional disponible): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BR,
BY, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
NO, NZ, OM, PH, PL, RO, RU, SG, SI, TJ, TM, TN, TT, UA, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZN, ZW.**
**(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección regional disponible): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)**

Publicada:

- sin reporte de búsqueda internacional y para volverse a publicar ante el recibo del reporte

Para una explicación de los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

Como se imprimió

**(54) Título: USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR B2 DE
BRADIQUININA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTROSIS**

**(57) Extracto: Péptidos que tienen un efecto antagonista a la bradiquinina B2 son
adecuados para la producción de drogas para uso en la profilaxis y la terapia de de
enfermedades cuya progresión está asociada con la actividad incrementada de la
matriz de metaloproteinasas.**

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungsgang zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC17/EP2004/000550

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03063799 A	07-08-2003	WO 03063799 A2	07-08-2003
		US 2003235589 A1	25-12-2003
EP 0370453 A	30-05-1990	AT 107318 T	15-07-1994
		AU 612054 B2	27-06-1991
		AU 3943189 A	31-05-1990
		BR 1100648 A3	08-02-2000
		CN 1042918 A ,B	13-06-1990
		CZ 8904906 A3	12-03-1997
		CY 2028 A	20-02-1998
		DD 284030 A5	31-10-1990
		DE 3938751 A1	31-05-1990
		DE 58907889 D1	21-07-1994
		DK 384089 A	25-05-1990
		EP 0370453 A2	30-05-1990
		ES 2057071 T3	16-10-1994
		FI 893738 A ,B,	25-05-1990
		HK 1006716 A1	12-03-1999
		HU 52527 A2	28-07-1990
		HU 9500069 A3	28-04-1995
		IE 63490 B1	03-05-1995
		IL 91298 A	30-05-1994
		JP 2095263 C	02-10-1996
		JP 2184697 A	19-07-1990
		JP 7121956 B	25-12-1995
		KR 139632 B1	01-07-1998
		LT 717 A ,B	31-01-1995
		LV 10720 A	20-06-1995
		LV 10720 B	20-02-1996
		MX 9203277 A1	01-07-1992
		NO 893193 A ,B,	25-05-1990
		NZ 230244 A	25-06-1992
		PT 91692 A ,B	30-03-1990
		SK 490689 A3	09-09-1998
		RU 2083586 C1	10-07-1997
		US 5648333 A	15-07-1997
		ZA 8906068 A	30-01-1991

Patentansprüche**1. Verwendung der Verbindung der Formel I****A-B-X-E-F-K-(D)-TIC-GM-M-F'-I (I)****5 ausgewählt aus der Gruppe:****H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,****H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,****H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH;****H-(D)-Arg-Arg-Hyp-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH und****10 H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH****zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Osteoarthrose,
Spondylose oder Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer
Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen.**

15 2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-L-prolylglycyl-3-(2-thienyl)-L-alanyl-L-seryl-(3R)-1,2,3,4-tetrahydro-3-isochinolincarbonyl-(2S,3aS,7aS)-octahydro-1H-indol-2-carbonyl-L-arginin eingesetzt wird.

20 3. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Applikation durch subkutane, intra-artikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion oder transdermale Applikation erfolgt.

REIVINDICACIONES

1.- El uso de un compuesto de la fórmula I

5



seleccionado del grupo:



2.- El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual se emplea el compuesto D-arginil-L-arginil-L-prolil-L-prolilglicil-3-(2-tienil)-L-alanil-L-seril-(3R)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarbonil-(2S,3aS,7aS)-octahidro-1H-indol-2-carbonil-L-arginina.

15

3.- El uso del compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual la administración se lleva a cabo por inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa, o por administración trans-
20 dérmica.

**USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR B2 DE BRADIQUININA PARA EL
TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTROSIS**

La invención se refiere al uso de péptidos que tienen acción antagonista de la
5 bradiquinina para la producción de productos farmacéuticos para el tratamiento de
enfermedades degenerativas de las articulaciones.

En las enfermedades degenerativas de las articulaciones tales como la os-
teoartrosis, tiene lugar una destrucción lentamente progresiva de la articulación, que
está causada en particular por la degradación proteolítica del colágeno por las colage-
10 nasas. Las colagenasas pertenecen a la superfamilia de las metaloproteinasas (MP) o
metaloproteinasas de la matriz (MMPs). Las MMPs son capaces de degradar el colá-
geno fibrilar y no fibrilar y los proteoglicanos, todos los cuales son constituyentes im-
portantes de la matriz cartilaginosa. La MMP 3 está involucrada en la degradación
biológica de la matriz extracelular y se encuentra en niveles incrementados en los pa-
15 cientes con osteoartritis, que es por lo que se adscribe una particular importancia a la
MMP 3 en la degradación de la matriz de las articulaciones en la osteoartritis (Mani-
court et al. (1994) Arthritis and Rheumatism 37: 1774-83).

La bradiquinina es un nonapéptido existente naturalmente que tiene ciertos
efectos farmacológicos que conducen a inflamación y dolor. Péptidos que tienen ac-
20 ción antagonista de la bradiquinina han sido ya descritos en la Patente Europea EP 0
370 453 B1. Se sabe adicionalmente que péptidos que tienen acción antagonista de la
bradiquinina pueden emplearse en el tratamiento de la osteoartritis o la artritis reuma-
toide (AU 838 350). Las osteoartritis y la artritis reumatoide son enfermedades de las
articulaciones que tienen fases inflamatorias severas en el curso de la enfermedad.
25 Lerner et al. (Arthritis and Rheumatism (1987), 30, 530-540) comunican que, en el
contexto de la artritis reumatoide, la bradiquinina puede aumentar realmente la resor-
ción ósea, pero no estimula la degradación de la matriz cartilaginosa propiamente di-
cha.

En el intento de encontrar compuestos activos para el tratamiento de enferme-
30 dades degenerativas de las articulaciones, se ha encontrado ahora que el péptido em-
pleado de acuerdo con la invención inhibe la liberación de MMPs tales como MMP-3
(y MMP-1 y MMP-13). Como resultado, la degradación de la matriz puede inhibirse
significativamente de modo más eficaz que solamente por la inhibición de las MMPs
propiamente dichas, que se han liberado o formado ya en el tejido.

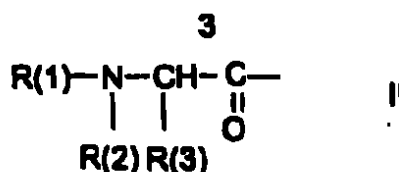
35 La invención se refiere por consiguiente al uso del compuesto de la fórmula I

A-B-X-E-F-K-(D)-TIC-GM-M-F'-I (I)

para la producción de productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades degenerativas de las articulaciones, en la cual:

- 5
- A a₁) es un átomo de hidrógeno, (C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₈)-alcanolio, (C₁-C₈)-alcoxicarbonilo o (C₁-C₈)-alquilsulfonilo, en los cuales en cada caso 1, 2, ó 3 átomos de hidrógeno están reemplazados opcionalmente por 1, 2 ó 3 radicales idénticos o diferentes del grupo constituido por carboxilo, amino, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alquilamino, hidroxilo, (C₁-C₃)-alcoxi, halógeno, di-(C₁-C₄)-alquilamino, carbamolio, sulfamolio, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₆-C₁₂)-arilo y (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₆)-alquilo,
- 10
- o en la cual en cada caso 1 átomo de hidrógeno está reemplazado opcionalmente por un radical del grupo constituido por (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₃-C₈)-heteroarilo y (C₃-C₈)-heteroariloxi y 1 ó 2 átomos de hidrógeno están reemplazados por 1 ó 2 radicales idénticos o diferentes del grupo constituido por carboxilo, amino, (C₁-C₄)-alquilamino, hidroxilo, (C₁-C₄)-alcoxi, halógeno, di-(C₁-C₄)-alquilamino, carbamolio, sulfamolio, (C₁-C₄)-alquiloxicarbonilo, (C₆-C₁₂)-arilo y (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₆)-alquilo,
- 15
- 20
- 25
- a₂) es (C₃-C₈)-cicloalquilo, carbamolio, que puede estar sustituido opcionalmente en el nitrógeno con (C₁-C₈)-alquilo o (C₆-C₁₂)-arilo, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₆-C₁₂)-arilolio, (C₆-C₁₂)-aril-sulfonilo o (C₃-C₈)-heteroarilo o (C₃-C₈)-heteroarilolio, donde en los radicales definidos en a₁) y a₂) heteroarilo, arilolio, arilsulfonilo y heteroarilolio está sustituido opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, ó 4 radicales diferentes del grupo constituido por carboxilo, amino, nitro, hidroxilo, ciano, (C₁-C₄)-alquilamino, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxi, halógeno, di-(C₁-C₄)-alquilamino, carbamolio, sulfamolio y (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, o
- 30
- 35
- a₃) es un radical de la fórmula II,

- 3 -



donde

R(1) se define como A en a₁) o a₂),

R(2) es un átomo de hidrógeno o metilo,

5 R(3) es un átomo de hidrógeno o (C₁-C₆)-alquilo, donde alquilo está insustituido o monosustituido con amino, amino sustituido, hidroxilo, carbamilo, guanidino, guanidino sustituido, ureido, mercapto, metilmercapto, fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-nitrofenilo, 4-metoxifenilo, 4-hidroxifenilo, ftalimido, 4-imidazolilo, 3-indolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, o ciclohexilo,

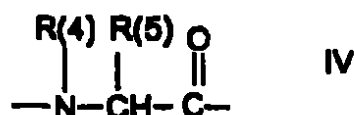
10 donde amino sustituido es un resto -NH-A- y guanidino sustituido es un resto -NH-C(NH)-NH-A-, en los cuales A es como se define en a₁) o a₂);

15 B es Arg, Lys, Orn, 2,4-diaminobutiroilo o un radical de L-homoarginina, donde en cada caso el grupo amino o guanidino de la cadena lateral puede estar sustituido con un A como se describe en a₁) o a₂);

X es un compuesto de la fórmula IIIa o IIIb



20 en las cuales G', independientemente uno de otro, es un radical de la 0



25 en la cual R(4) y R(5), junto con los átomos que llevan éstos, es un sistema heterocíclico de anillos mono-, bi- o tricíclico que tiene 2 a 15 átomos de carbono, y n es 2 a 8;

E es el radical de fenilalanina,

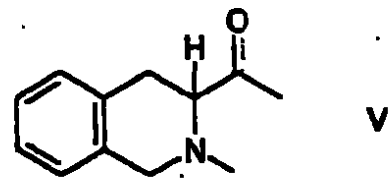
que está sustituido opcionalmente con halógeno en la posición 2, 3 ó 4 del anillo, o

es tirosina, O-metiltirosina, 2-tienilalanina, 2-piridilalanina o naftilalanina;

F, independientemente uno de otro, es el radical de un aminoácido alifático o aromático neutro, ácido o básico,

5 que puede estar sustituido en la cadena lateral, o es un enlace covalente;

(D)-Tic es el radical de la fórmula V



G es G' o un enlace covalente;

10 F' es el radical de un aminoácido básico Arg o Lys en la forma L o D o un enlace covalente,

donde el grupo guanidino o grupo amino de la cadena lateral puede estar sustituido con A como se define en a₁) o a₂),

o es un radical -NH-(CH₂)_n- donde n es 2-8,

15 o un enlace covalente;

I es -OH, -NH₂ o NHC₂H₅;

K es el radical -NH-(CH₂)_x-CO donde x es 1 a 4 o un enlace covalente;

M se define como F,

y sus sales fisiológicamente tolerables.

20 Un objeto adicional de la invención es también el uso de acuerdo con la invención del compuesto de la fórmula I, en la cual:

B es Arg, Orn o Lys,

donde el grupo guanidino o el grupo amino de la cadena lateral está insustituido o puede estar sustituido con (C₁-C₆)-alcanolio, (C₇-C₁₃)-arilolio, (C₅-C₉)-heteroarilolio, (C₁-C₆)-alquilsulfonilo o (C₅-C₁₂)-arilsulfonilo, donde los radicales arilo, heteroarilo, arilolio, arilsulfonilo y heteroarilolio pueden estar sustituidos como se describe arriba en a₂) por, opcionalmente, 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes;

30 E es fenilalanina, 2-clorofenilalanina, 3-clorofenilalanina, 2-fluorofenilalanina, 3-fluorofenilalanina, 4-fluorofenilalanina, tirosina, O-metiltirosina o β-(2-tienil)alanina;

K es un enlace covalente y

M es un enlace covalente.

La invención se refiere adicionalmente al uso de acuerdo con la invención del compuesto de la fórmula I, en la cual:

5 A es un átomo de hidrógeno, (D)- o (L)-H-Arg, (D)- o (L)-H-Lys o (D)- o (L)-H-Om;

B es Arg, Om o Lys,

10 donde el grupo guanidino o el grupo amino de la cadena lateral puede estar sustituido con un átomo de hidrógeno, (C₁-C₈)-alcanolio, (C₆-C₁₂)-arilolio, (C₃-C₈)-heteroarilolio, (C₁-C₈)-alquilsulfonilo o (C₆-C₁₂)-aril-sulfonilo, donde los radicales arilo, heteroarilo, arilolio, arilsulfonilo y heteroarilolio pueden estar sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3, ó 4 radicales idénticos o diferentes del grupo constituido por metilo, metoxi y halógeno;

15 C es Pro-Pro-Gly, Hyp-Pro-Gly o Pro-Hyp-Gly;

E es Phe o Thia;

F es Ser, Hser, Lys, Leu, Val, Nle, Ile, o Thr;

K es un enlace covalente,

M es un enlace covalente,

20 G es el radical de un sistema de anillos heterocíclico de la fórmula IV, seleccionado de los radicales de los heterociclos pirrolidina (A), piperidina (B), tetrahidroisoquinolina (C), cis- o trans-decahidroisoquinolina (D), cis-endo-octahidroindol (E), cis-exo-octahidroindol (E), trans-octahidroindol (E), cis-endo-, cis-exo-, trans-octahidrociclopentano[b]pirrol (F), o hidroxiprolina (V);

25 F es Arg;

I es OH.

La invención se refiere también al uso de acuerdo con la invención de un compuesto de la fórmula I, que se selecciona del grupo:

30 H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
H-(D)-Arg-Arg-Hyp-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH, y
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH.

La invención se refiere también al uso de acuerdo con la invención de D-arginil-L-arginil-L-prolil-L-prolil-glicil-3-(2-tienil)-L-alanil-L-seril-(3R)-1,2,3,4-tetra-hidro-3-isoquinolinacarbonil-(2S,3aS,7aS)-octahidro-1H-indol-2-carb nil-L-arginina; que se conoce también bajo el nombre HOE-140.

5 Debe entenderse que el término "(C₁-C₈)-alquilo" significa radicales de hidrocarburos cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y contiene 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2,3-dimetilbutilo, heptilo, neohexilo u octilo.

Debe entenderse que el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

10 Debe entenderse que el término "(C₃-C₈)-cicloalquilo" significa radicales tales como restos que se derivan de monociclos de 3 a 8 miembros tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

Debe entenderse que el término "-(C₆-C₁₂)-arilo" significa radicales de hidrocarburos aromáticos que tienen 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Radicales -
15 (C₆-C₁₂)-arilo son, por ejemplo, fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, por ejemplo 2-bifenililo, 3-bifenililo y 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo. Los radicales bifenililo, radicales naftilo y en particular radicales fenilo son radicales arilo preferidos.

Debe entenderse que el término "(C₃-C₈)-heteroarilo" significa radicales tales como acridinilo, azetidínilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidínilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidínilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridolimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidínilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tia-diazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo,

tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Se prefieren piridilo, tal como 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo; pirrolilo, tal como 2-pirrolilo y 3-pirrolilo; furilo, tal como 2-furilo y 3-furilo; tiofenilo, tienilo, tal como 2-tienilo y 3-tienilo; imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, 1,3-benzodioxolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, isocromanilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirldoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, purinilo y pteridinilo.

10 Los péptidos empleados de acuerdo con la invención se preparan como se describe en el documento EP 0 370 453 B1.

Teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis y terapia selectivas de enfermedades degenerativas de las articulaciones tales como osteoartrosis, espondilosis o condroporosis después de traumatismo articular o inmovilización relativamente larga de una articulación después de lesiones en el menisco o la rótula o roturas de ligamentos. Debe entenderse que el término "osteoartrosis" significa una enfermedad que se desarrolla principalmente en conexión con una disparidad entre el esfuerzo sobre y la capacidad de carga de los componentes individuales de las articulaciones y de los tejidos articulares, que está asociada con la destrucción creciente del cartílago y que fundamentalmente no es inflamatoria. El deterioro del cartílago articular, tal como desgaste, desmedulación y hialinización, seguido por cambios reactivos en el hueso subcondral, y asimismo cambios de cápsula, es prominente en la patología. El término "espondilosis" debe entenderse significa una artrosis de los cuerpos vertebrales, caracterizándose esta artrosis por una pérdida no inflamatoria de cartílago por los huesos vertebrales y los discos intervertebrales.

Los productos farmacéuticos de acuerdo con la invención se pueden administrar por administración mediante inhalación o transdérmica o por inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa. Se prefiere la administración intraarticular o la aplicación tópica.

Formas de preparación sólidas o farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, suspensiones, emulsiones, o soluciones inyectables, y preparaciones que tienen una liberación prolongada del compuesto activo, en cuya preparación se utilizan excipientes convencionales.

Preferiblemente, las preparaciones farmacéuticas se preparan y administran en unidades de dosificación, conteniendo cada unidad como constituyente activo una cierta dosis del compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención. En el caso de soluciones inyectables en forma de ampollas, esta dosis puede ser hasta aproximadamente 300 mg, pero con preferencia es aproximadamente 10 a 100 mg, y en el caso de soluciones inyectables para tratamiento intraarticular hasta aproximadamente 300 microgramos, preferiblemente 100 microgramos.

Para el tratamiento de un paciente adulto, dependiendo de la actividad del compuesto de acuerdo con la fórmula I, están indicadas dosis diarias de aproximadamente 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de compuesto activo en el caso de administración sistémica; en el caso de la administración de soluciones inyectables están indicadas dosis diarias de 0,001 mg/kg a 0,005 mg/kg de compuesto activo; y en el caso de administración tópica o por inhalación, están indicadas dosis diarias de 0,01 mg/kg a 5 mg/kg de compuesto activo. Sin embargo, en ciertas circunstancias pueden ser apropiadas también dosis diarias mayores o menores. La dosis diaria se puede administrar sea por administración simple en forma de una unidad de dosificación individual o bien en forma de varias unidades de dosificación más pequeñas o por administración múltiple de dosis subdivididas a intervalos específicos.

La invención se ilustra a continuación con ayuda de ejemplos.

Las abreviaturas utilizadas para los aminoácidos corresponden al código de tres letras habitual en la química de los péptidos, como se describe en Europ. J. Biochem. 138, 9 (1984). Otras abreviaturas utilizadas se enumeran a continuación.

- Oic octahidro-1-indol-2-carbonilo
- Thia 2-tienilalanilo
- Tic 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilcarbonilo

HOE 140 se preparó como se describe en el documento EP 0 370 453 B1.

Ejemplos farmacológicos

Para el análisis de la acción modificadora de la enfermedad de HOE140 en un modelo de cultivo celular concerniente a cartílagos, se analizó la expresión de MMP 3 en la línea de células de condrosarcoma SW1353 (ATCC: HTB 94). Para los experimentos, se cultivaron las células SW1353 en condiciones estándar (37°C, 5% CO₂) en DMEM-Glutamax con 10% de suero de ternero fetal (FCS) en frascos de cultivo de plástico. Después de destripsinización de las células, se inocularon 50.000 células por pocillo de una placa de fondo plano con 96 pocillos en medio sin FCS y se preincuba-

ron con el compuesto HOE140 en una incubadora. Después de una hora, las células se estimularon por adición de IL1-β humana (0,1 ng/ml, Roche) en un volumen total de 300 µl. Después de incubación durante 24 horas en condiciones estándar, se retiró el sobrenadante del cultivo celular, se centrifugó durante 5 minutos y se congeló a -20°C hasta su análisis ulterior. La expresión de MMP 3 en los sobrenadantes de cultivo celular se analizó luego por medio de un sistema de ensayo comercial de MMP 3 ELISA (Amersham) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Paralelamente a esto, se llevó a cabo un ensayo de citotoxicidad WST con las células restantes. Para esto, se utilizó el sistema de ensayo comercial de Roche y la medida se realizó de acuerdo con las instrucciones del protocolo del fabricante.

La Tabla 1 siguiente muestra los resultados.

La bradiquinina aumenta la liberación de MMP 3 en más de 30%. Esta liberación incrementada de MMP 3 era inhibida por HOE140 de una manera dependiente de la dosis.

Tabla 1 Liberación de MMP-3 por las células SW

Parámetros de estimulación	Liberación de MMP-3		Valores relativos basados en el valor inicial
	MW (DO450 nm)	SD	
Sin estimular	93	20	
IL1α (0,05 ng/ml)	328	17	100
IL1α + bradiquinina (0,1 µM)	433	32	132,0
IL1α + bradiquinina (0,1 µM) + 0,05 µM HOE140	458	50	139,6
IL1α + bradiquinina (0,1 µM) + 0,1 µM HOE140	371	8	113,1
IL1α + bradiquinina (0,1 µM) + 0,5 µM HOE140	309	18	94,2
IL1α + bradiquinina (0,1 µM) + 1 µM HOE140	308	27	93,3

REIVINDICACIONES**1.- El uso del compuesto de la fórmula I**

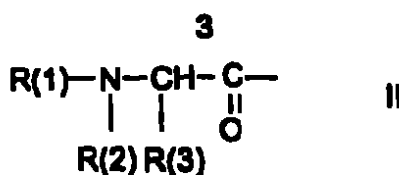
5



para la producción de productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades degenerativas de las articulaciones, en la cual:

- 10 A a₁) es un átomo de hidrógeno, (C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₈)-alcanolio, (C₁-C₈)-alcoxicarbonilo o (C₁-C₈)-alquilsulfonilo, en los cuales en cada caso 1, 2, ó 3 átomos de hidrógeno están reemplazados opcionalmente por 1, 2 ó 3 radicales idénticos o diferentes del grupo constituido por carboxilo, amino, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alquilamino, hidroxilo, (C₁-C₃)-alcoxi, halógeno, di-(C₁-C₄)-alquilamino, carbamolio, sulfamolio, 15 (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₆-C₁₂)-arilo y (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₈)-alquilo, o en la cual en cada caso 1 átomo de hidrógeno está reemplazado opcionalmente por un radical del grupo constituido por (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₃-C₉)-heteroarilo y (C₃-C₉)-heteroariloxi y 1 ó 2 átomos de hidrógeno están reemplazados por 1 ó 2 radicales idénticos o diferentes del grupo constituido por carboxilo, amino, (C₁-C₄)-alquilamino, hidroxilo, (C₁-C₄)-alcoxi, halógeno, di-(C₁-C₄)-alquilamino, carbamolio, sulfamolio, (C₁-C₄)-alquiloxicarbonilo, (C₆-C₁₂)-arilo y (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₈)-alquilo, 20 a₂) es (C₃-C₈)-cicloalquilo, carbamolio, que puede estar sustituido opcionalmente en el nitrógeno con (C₁-C₈)-alquilo o (C₆-C₁₂)-arilo, 25 (C₆-C₁₂)-arilo, (C₆-C₁₂)-arilolio, (C₆-C₁₂)-aril-sulfonilo o (C₃-C₉)-heteroarilo o (C₃-C₉)-heteroarilolio, donde en los radicales definidos en a₁) y a₂) heteroarilo, arilolio, arilsulfonilo y heteroarilolio está sustituido opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, ó 4 radicales diferentes del grupo constituido por carboxilo, amino, nitro, hidroxilo, ciano, (C₁-C₄)-
- 30

alquilamino, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxi, halógeno, di-(C₁-C₄)-alquilamino, carbamólo, sulfamólo y (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, o a₃) es un radical de la fórmula II,



5

donde

R(1) se define como A en a₁) o a₂),

R(2) es un átomo de hidrógeno o metilo,

10

R(3) es un átomo de hidrógeno o (C₁-C₆)-alquilo, donde alquilo está insustituido o monosustituido con amino, amino sustituido, hidroxilo, carbamólo, guanidino, guanidino sustituido, ureido, mercapto, metilmercapto, fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-nitrofenilo, 4-metoxifenilo, 4-hidroxifenilo, ftalimido, 4-imidazolilo, 3-indolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, o ciclohexilo, donde amino sustituido es un resto -NH-A- y guanidino sustituido es un resto -NH-C(NH)-NH-A-, en los cuales A es como se define en a₁) o a₂);

15

B es Arg, Lys, Orn, 2,4-diaminobutírolo o un radical de L-homoarginina, donde en cada caso el grupo amino o guanidino de la cadena lateral puede estar sustituido con un A como se describe en a₁) o a₂);

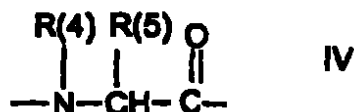
20

X es un compuesto de la fórmula IIIa o IIIb



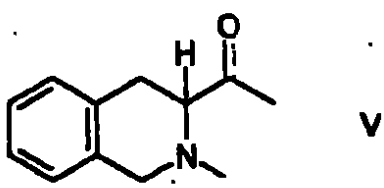
en las cuales G', independientemente uno de otro, es un radical de la fórmula IV

25



en la cual R(4) y R(5), junto con los átomos que llevan éstos, es un sistema heterocíclico de anillos mono-, bi- o trícíclico que tiene 2 a 15 átomos de carbono, y n es 2 a 8;

- E es el radical de fenilalanina,
que está sustituido opcionalmente con halógeno en la posición 2, 3 ó 4
del anillo, o
es tirosina, O-metiltirosina, 2-tienilalanina, 2-piridilalanina o naftilalani-
na;
- F, independientemente uno de otro, es el radical de un aminoácido alifático
o aromático neutro, ácido o básico,
que puede estar sustituido en la cadena lateral,
o es un enlace covalente;
- (D)-Tic es el radical de la fórmula V



- G es G' o un enlace covalente;
- F' es el radical de un aminoácido básico Arg o Lys en la forma L o D o un
enlace covalente,
donde el grupo guanidino o grupo amino de la cadena lateral puede es-
tar sustituido con A como se define en a₁) o a₂),
o es un radical -NH-(CH₂)_n- donde n es 2-8,
o un enlace covalente;
- I es -OH, -NH₂ o NHC₂H₅;
- K es el radical -NH-(CH₂)_x-CO donde x es 1 a 4 o un enlace covalente;
- M se define como F,
y sus sales fisiológicamente tolerables.

2.- El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual se emplea un com-
puesto de la fórmula I, en la cual:

- B es Arg, Orn o Lys,
donde el grupo guanidino o el grupo amino de la cadena lateral está in-
sustituido o puede estar sustituido con (C₁-C₈)-alcanollo, (C₇-C₁₃)-aril-
ollo, (C₅-C₈)-heteroarillo, (C₁-C₈)-alquil-sulfonilo o (C₆-C₁₂)-
arilsulfonilo, donde los radicales arilo, heteroarilo, arillo, arilsulfonilo y
heteroarillo pueden estar sustituidos como se describe arriba en a₂)
por, opcionalmente, 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes;

- E es fenilalanina, 2-clorofenilalanina, 3-cloro-fenilalanina, 2-fluorofenilalanina, 3-fluoro-fenilalanina, 4-fluorofenilalanina, tirosina, O-metiltirosina o β -(2-tienil)alanina;
- K es un enlace covalente y
- 5 M es un enlace covalente.
- 3.- El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual se emplea un compuesto de la fórmula I, en la cual:
- A es un átomo de hidrógeno, (D)- o (L)-H-Arg, (D)- o (L)-H-Lys o (D)- o (L)-H-Om;
- 10 B es Arg, Om o Lys, donde el grupo guanidino o el grupo amino de la cadena lateral puede estar sustituido con un átomo de hidrógeno, (C₁-C₈)-alcanollo, (C₈-C₁₂)-arillo, (C₃-C₈)-heteroarillo, (C₁-C₈)-alquilsulfonilo o (C₈-C₁₂)-arilsulfonilo, donde los radicales arilo, heteroarilo, arillo, arilsulfonilo y heteroarillo pueden estar sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3, ó 4 radicales idénticos o diferentes del grupo constituido por metilo, metoxi y halógeno;
- 15 C es Pro-Pro-Gly, Hyp-Pro-Gly o Pro-Hyp-Gly;
- E es Phe o Thia;
- 20 F es Ser, Hser, Lys, Leu, Val, Nie, Ile, o Thr;
- K es un enlace covalente,
- M es un enlace covalente,
- G es el radical de un sistema de anillos heterocíclico de la fórmula IV, seleccionado de los radicales de los heterociclos pirrolidina (A), piperidina (B), tetrahidroisoquinolina (C), cis- o trans-decahidroisoquinolina (D), cis-endo-octahidroindol (E), cis-exo-octahidroindol (E), trans-octahidroindol (E), cis-endo-, cis-exo-, trans-octahidrociclopentano[b]pirrol (F), o hidroxiprolina (V);
- 25 F' es Arg;
- 30 I es OH.

4.- El uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual un compuesto de la fórmula I se selecciona del grupo:

- H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
- H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
- 35 H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,

H-(D)-Arg-Arg-Hyp-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH y

H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH.

5.- El uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual se emplea el compuesto D-arginil-L-arginil-L-prolil-L-prolilglicil-3-(2-tienil)-L-alanil-L-seril-(3R)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarbonil-(2S,3aS,7aS)-octahidro-1H-indol-2-carbonil-L-arginina.

6.- El uso del compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción de un producto farmacéutico para la profilaxis y terapia de enfermedades degenerativas de las articulaciones tales como osteoartritis, espondilosis, condroporosis después de un traumatismo articular o inmovilización relativamente larga de una articulación después de lesiones de menisco o roturas de ligamentos.

7.- El uso del compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual la administración se lleva a cabo por inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa, o por administración transdérmica.

RESUMEN

**EL USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR B2 DE BRADIQUININA PARA EL
TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTROSIS**

5

Los péptidos que tienen acción antagonista de la bradiquinina son adecuados para la producción de fármacos para la profilaxis y terapia de enfermedades en cuyo desarrollo está involucrada una actividad incrementada de las metaloproteinasas de la matriz. Estas enfermedades incluyen enfermedades degenerativas de las articulaciones, por ejemplo osteoartrosis, espondilosis y condroporosis después de traumatismo articular o inmovilización relativamente larga de una articulación después de lesiones de menisco o roturas de ligamentos.

10

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

PCT/EP 04 / 00550	
Internationales Aktenzeichen	
23 JAN 2004	(23.01.04)
Internationales Anmeldedatum	
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION Name des Anmeldedamts und "PCT International Application"	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)	2003/0008

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG	
Die Verwendung von Antagonisten des Bradykinin-B2 Rezeptors zur Behandlung von Osteoarthritis	
Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)	Telefonnr.: (069) 305-6047
Aventis Pharma Deutschland GmbH Brüningstraße 50 65929 Frankfurt	Telefaxnr.: (069) 357175
Deutschland	Fernschreiber:.
	Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☒ Alle Bestimmungsgestaaten ☐ Alle Bestimmungsgestaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)
MICHAELIS, Martin Savignystr. 22 60325 Frankfurt Deutschland	Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsgestaaten ☐ Alle Bestimmungsgestaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.	
Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT	
Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	Telefonnr.: (069) 305-6047
Aventis Pharma Deutschland GmbH Patent- und Lizenzabteilung Industriepark Höchst, Geb. K 801 65926 Frankfurt Deutschland	Telefaxnr.: (069) 357175
	Fernschreiber:.
	Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:
☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.	

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER*Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

RUDOLPHI, Karl
Kapuziner Straße 19
55116 Mainz
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

Alle Bestimmungsstaaten

☐

Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

Alle Bestimmungsstaaten

☐

Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

Alle Bestimmungsstaaten

☐

Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

Alle Bestimmungsstaaten

☐

Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

- ☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
- ☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
- ☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 7. Februar 2003 (07.02.2003)	10304994.0	DE		
Item(2)				
Item(3)				

- ☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

- ☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchезuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

Staat(oder regionales Amt):

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

Anzahl der
Erklärungen

- ☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :
- ☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :
- ☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :
- ☐ Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :
- ☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neubeurteilung :

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter): : 4
 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil): : 10
 Ansprüche: : 5
 Zusammenfassung: : 1
 Zeichnungen: :
 Teillanzahl: : 20
 Sequenzprotokoll :
 Diesbezügliche Tabellen :
 (für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computer- lesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))
 Gesamtanzahl: :

(b) ☐ ausschließlich in computerisierbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))

- (i) ☐ Sequenzprotokolle
 (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

(c) ☐ auch in computerisierbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))

- (i) ☐ Sequenzprotokolle
 (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden

☐ Sequenzprotokolle:.....☐ diesbezügliche Tabellen:.....

(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr):

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)

1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung :
 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht :
 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :
 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): :
 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :
 6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: :
 7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: :
 8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material :
 9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger) :
 (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
 (ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter :
 (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind) :
 10. ☐ Tabellen in computerisierbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger) :
 (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
 (ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) :
 (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind) :
 11. ☐ Sonstige (einseln auflisten): :

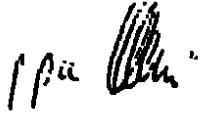
Anzahl

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterschreibenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt.

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH



Dr. Wehn



Dr. Then

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:

23 JAN 2004

23. 01. 04

3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:

4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:

5. Internationale Recherchenbehörde ISA/
(falls zwei oder mehr zuständig sind):6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

2. Zeichnungen

☐ eingegangen:☐ nicht eingegangen:

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

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:


agosto 03 de 2005

44

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA DEUTCHLAND GMBH

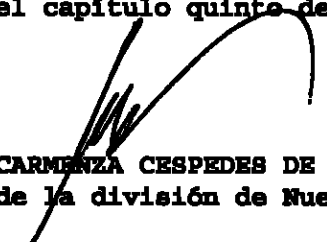
REFERENCIA	Radicación No.	5 76615
	Solicitud internacional	EP2004/000550
	Fecha inicio fase nacional	07/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	9471

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:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 5/4 OCT 2005
adpal