

Q5

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-1987

TITULO ANTRANILAMIDOPIRIDONAS QUE INHIBEN VEGFR-2 Y VEGFR-3

SOLICITANTE SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN Müllerstrasse 178. 13342. Berlin Alemania.

CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 213/64, A61K 31/4412, A61P 17/06, 19/02, 35/00, 35/04.

APODERADO J IAN RAISBECK

BOGOTÁ, 11 DE ENERO DE 2006

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06001907 00000000 / Folios: 83
Fecha (ADM): 2006-01-11 16:59:46 /
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

2006-01-13

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13342, Berlin
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006236

Fecha Junio 9, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/111005

Fecha Diciembre 23, 2004

6

Título (54) ANTRANILAMIDOPIRIDONAS QUE INHIBEN VEGFR-2 Y VEGFR-3

7

Clasificación Internacional (51) C07D 213/64, A61K 31/4412, A61P 17/06,
19/02, 35/00, 35/04

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Junio 13, 2003

(31) Número de Solicitud

103 27 719.6

9

Comprobante de pago No. 06-513

Fecha

Enero 4, 2006

10

ANEX S

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ 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 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:



C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2004/006236

ANDREAS HUTH
Radenzer Str. 13
D-12437 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

MARTIN KRUEGER
Heerruferweg 7a
D-13465 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

LUDWIG ZORN
Osianderweg 45A
D-13509 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Stuart INCE
Stephanstrasse 52
D-10559 Berlin, Alemania
de nacionalidad británica

ROLF BOHLMANN
Kühler Weg 6A
D-14055 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

KARL-HEINZ THIERAUCH
Hochwildpfad 45
D-14169 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

ANDREAS MENRAD
Allerstrasse 7
D-16515 Oranienburg, Alemania
de nacionalidad alemana

MARTIN HABEREY
Steinstrasse 1
D-12169 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

HOLGER HESS-STUMPP
Wildganssteig 97
D-13503 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 86001987 00000000 Folios: 83
 Fecha (AMD): 2006-01-11 16:59:46
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 513
 FECHA : ENERO 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBERG	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36765275	03/01/2006	2,943,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00 ✓
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Leg + Apr.

5

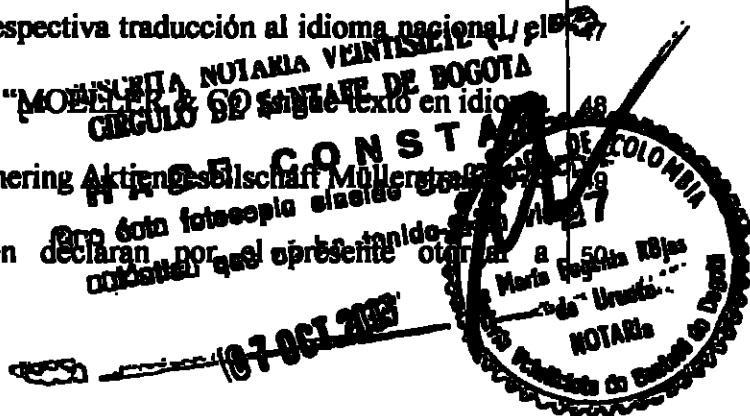
N 004947041

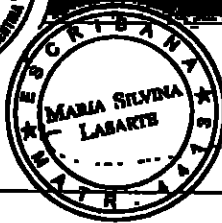
1 FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y
2 CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Gerardo a
3 favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.- En la Ciudad Autónoma de Buenos
4 Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTITRES de JUNIO del año
5 DOS MIL CINCO, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del
6 Registro Notarial número 1788, COMPARECE: Gerardo MESSERER, argentino,
7 mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del
8 Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la
9 Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad, persona capaz y de mi
10 conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y
11 EXPRESA: PRIMERO: Que la Sociedad "SCHERING
12 AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlín,
13 Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual
14 mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, otorgada ante mí, al
15 folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y
16 transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo
17 pertinente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el
18 referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido
19 revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.
20 consecuencia DICE: Que en uso de la facultad conferida por el Poder, el cual
21 PARCIALMENTE el poder mencionado, mayor de CARLOS REINALDO
22 OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK, al solo y único objeto de que en nombre
23 representación de la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT" y
24 actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten
25 exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y realicen los



N 004947041

actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que
transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 186.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA
NÚMERO: CUARENTA Y CUATRO.- En la Ciudad Autónoma de Buenos
Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTIDÓS de JUNIO del año DOS
MIL CINCO, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Gerardo
MESSERER, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana
Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con
domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad,
persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio
derecho. Y EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo, del
PODER que le fuera conferido a su favor el día 7 de abril de 2.005, en Berlín,
Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio
en Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde el
requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de
poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita el compareciente, se
encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en
idioma alemán, legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de
La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por
la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que el requirente tiene interés legítimo en
su solicitud.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del original del
instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el
que agrego a la presente y transcripto dice: "MOESSER & CO. S.A. DE BOGOTÁ
CIRCULO DE SANTANDER DE BOGOTÁ
HAY QUE CONSTAR
En esta fotocopia el texto en idioma alemán
original que opresente otorgado a
13353 Berlín, Germany domiciliados en declaración por el presente otorgado a
50 años 18/12/1957
NOTARIA





[Handwritten signature]

N 004947042

1 GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las
2 autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes
3 de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de
4 propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto lo faculta para llevar a
5 cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado,
6 presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones,
7 apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar
8 testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer
9 cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por
10 otra parte, le confiere mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar
11 y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro
12 tuvieran en, en Sudamerica, Centroamérica, con motivo de su nombre, marcas
13 de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de
14 propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
15 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
16 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
17 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por
18 oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el
19 nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o
20 nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulo el efecto
21 podrá presentarse con escritos, querellas, pedidos, que fuere necesario ante
22 cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos,
23 rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramiento de peritos, pedir y absolver
24 posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar,
25 recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar

HACE CONSTAR

Que con todo lo que fuere necesario ante

que se ha tenido

testigos, documentos y demás justificativos

rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramiento de peritos, pedir y absolver

posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar,

recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar

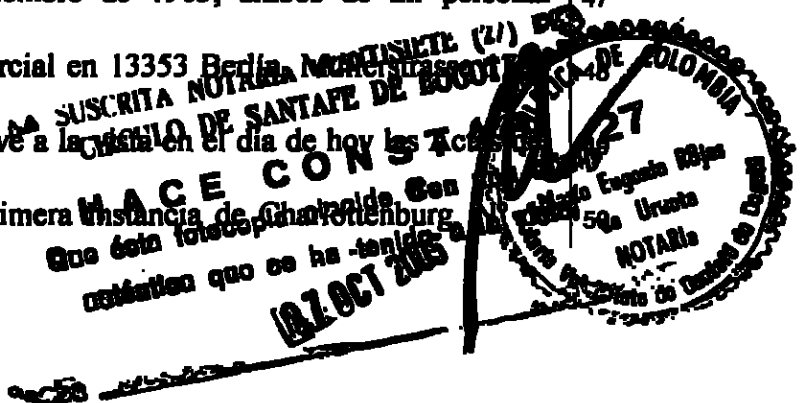
que se ha tenido



N. 004947042

cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento,
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este
mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y
firmado en Berlin, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa.
ppa. Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose".- ES COPIA FIEL,
doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el
poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Rempen y en
hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en
idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de
1961) doy fe.- A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma
nacional la que transcripta textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A
continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering
Aktiengesellschaft", de Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los
siguientes textos que traducidos dicen:).- La versión en inglés es para su información
únicamente.- Registro de Actas N° R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de
colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi
pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue
contestada negativamente.- Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por
los siguientes:- Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y del Dr.
Thomas Seuss, que nació el 17 de setiembre de 1963, ambos de mi personal
conocimiento- ambos con domicilio comercial en 13353 Berlin.

Al mismo tiempo doy fe, en base a que tuve a la vista en el día de hoy las Actas del
Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg





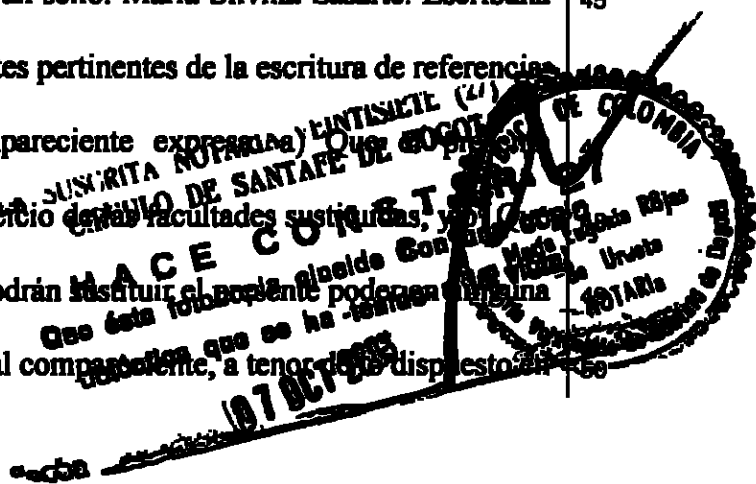
N 004947043

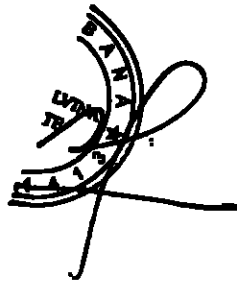
1 Acta HR B 283, que el Dr. Klose y el Dr. Seuss están autorizados en su carácter de
2 Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín.-
3 Berlín, 7 de abril de 2005.- (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y
4 sello en oblea aplicado sobre precinto:) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE
5 CHARLOTTENBURG - BERLÍN.- APOSTILLA- (Convención de La Haya del 5 de
6 octubre de 1961)- País: República Federal de Alemania.- Este Instrumento público fue
7 firmado por Dimitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del
8 Escribano.-Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal
9 Regional de Berlín con el N° 9101 a E- F 1927/2005 - Sello (Hay un sello en oblea
10 sobre precinto:) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLIN- El
11 Funcionario autorizado (Firmado y aclarado:) Bünning - Juez Principal del Tribunal
12 Regional.- ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de
13 referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he tenido y he vertido al idioma
14 nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005.- Hay una firma ilegible y un sello
15 que dice: "Laura Thieberger Matrícula de Traductores. Alemán- Francés. Tomo II
16 Folio 254 (Cap.) Tomo III - 98- (La Plata). Inglés. Tomo III - Folio 14 (Cap.) Tomo
17 III - Folio 329 (La Plata) Colegio Traductores Públicos N° 173."- ES COPIA FIEL,
18 doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES
19 PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la legalización
20 N° T5-3258/05. Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián SIGALOFF. En
21 el margen superior derecho hay un sello timbrado que dice: "COLEGIO DE
22 TRADUCTORES PÚBLICOS 24.5.05. Hay un sello que dice: "COLEGIO DE
23 UNIDAD N° 2." A continuación sigue la legalización de la firma de la notaria
24 traductora, ..., que dice: "N° 008241865 COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
25 DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. República Argentina. Ley 20.305.



N 004947043

LEGALIZACIÓN. Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el
artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que
aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor
Publico: THIEBERGER, LAURA que obran en los registros de esta institución en el
folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Número:
3258/2005/T5 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice
Marcelo F. Sigaloff Encargado Dto. de Legalizaciones Colegio de Traductores
Públicos de la Ciudad de Buenos Aires.....- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado
el compareciente expresa que en la forma expresada deja INCORPORADO y
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado
apoderado.....- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba
de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
escritura matriz que pasó ante mí, al folio 186 del Registro Notarial número 1788, a
mi cargo. PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3)
sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
N004823958 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
otorgamiento, doy fe.". Sigue una firma y un sello: María Silvina Lasarte. Escribana
Mat. 4413."- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de referencia
doy fe.- CUARTO: Finalmente el compareciente expresa que el otorgamiento
otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustitutas, y que
los nombrados apoderados sustitutos NO podrán sustituir el poder otorgado
de sus partes.- Yo, la Autorizante advierto al compareciente, a tenor de lo dispuesto en





N 004947044

1 el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los
2 alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por
3 sí este instrumento.- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en
4 prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
5 MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
6 escritura matriz que pasó ante mí, al folio 189 del Registro Notarial número 1788, a
7 mi cargo. PARA EL PODERDANTE. expido la presente PRIMERA COPIA en
8 cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
9 N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
10 otorgamiento, doy fe.-

Ed. L. L. L. L.

SUBSCRITA NOTARIA VENTISIETE (21) DE
 CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA
HACE CONSTAR:
 Que esta fotocopia coincide con el original
 autentico que se ha tenido en cuenta.

107 OCT 2000

REPUBLICA DE COLOMBIA
 DEPARTAMENTO DE BOGOTA
 NOTARIO

050623226358



\$28.00

14:48:41

050623035431

050623035431



\$39.00

14:48:49



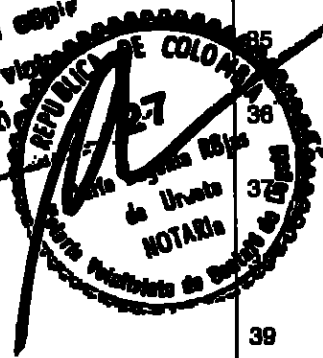
N 004947044

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

ESC
de la
BUENOS AIRES

LA SUSCRITA NOTARIA VEINTISIETE (27) DE
CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA
HACE CONSTAR:
Que esta fotocopia coincide con una copia
autentica que se ha tenido a la vista

07 OCT 2005





L 006549485

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma

y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE**

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **050623226358/6**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

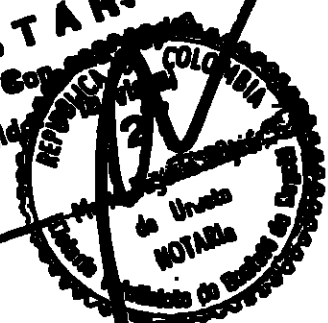


Buenos Aires, **Jueves 23 de Junio de 2005**

ESC. NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

SEN RITA NOTARIA VENTISIETE (27) DEB
CIRCULO DE SANTIAGO DE BOGOTA
HACE CONSTAR:
Que ésta fotocopia coincide con el original
notaricia que se ha tenido en cuenta

13-2-2005
10-1 OCT 2005



APOSTILLE

**REPUBLICA
ARGENTINA**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00037959

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZLOR-

3. Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS

DELAIRES

**DIO DE
BANOS
IDAD de
26 AÑOS**

LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

6. El día 23/06/2005

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 050623035431

9. Sello / Timbre

10. Filma



~~ESC. AUGUSTO M.A. ROSSI (n.)~~
~~COLEGIO DE ESCRIBANOS~~
~~CONSEJERO~~

JUN. KITA NUTAMA I NTISIKIE (27) B3
 CIRCULO DE SANTIAGO DE BOGOTA
 HACE CONSTAR
 Que esta fotocopia coincide con el original
 notario que se ha tenido en cuenta el Ministerio de Justicia
 de la Union
 107 OCT 2005

(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
23. Dezember 2004 (23.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/111005 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 213/64,
A61K 31/4412, A61P 17/06, 19/02, 35/00

HESS-STUMPP, Holger; Wildganssteig 97, 13503 Berlin
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/006236

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Juni 2004 (09.06.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 27 719.6 13. Juni 2003 (13.06.2003) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: HUTH, Andreas; Radenzer Strasse 13,
BERLIN Berlin (DE). KRUGER, Martin; Heer-
ruferweg 7A, 13465 Berlin (DE). ZORN, Ludwig;
Osianderweg 45A, 13509 Berlin (DE). INCE, Stuart;
Stephanstrasse 52, 10559 Berlin (DE). BOHLMANN,
Rolf; Kühler Weg 6A, 14055 Berlin (DE). THIERAUCH,
Karl-Helmut; Hochwildpfad 45, 14169 Berlin (DE). MEN-
RAD, Andreas; Allerstrasse 7, 16515 Oranienburg (DE).
HABEREY, Martin; Steinstrasse 1, 12169 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, 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, NA, 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, PL, PT,
RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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: ANTHRANYLAMIDE PYRIDONES THAT INHIBIT VEGFR-2 AND VEGFR-3

(54) Bezeichnung: VEGFR-2 UND VEGFR-3 INHIBITORISCHE ANTHRANYLAMIDPYRIDONE

(57) Abstract: The invention relates to selected anthranylamide pyridones that inhibit VEGFR-2 and VEGFR-3 and to their use as
medicaments for treating diseases that are triggered by persistent angiogenesis.

(57) Zusammenfassung: Es werden ausgewählte neue VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorische Anthranylamidpyridone und deren
Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden, offenbart.

WO 2004/111005 A1

VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorische Anthranylamidpyridone

Die Erfindung betrifft neue VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorische Anthranylamidpyridone und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden.

Persistente Angiogenese kann die Ursache oder Voraussetzung für verschiedene Erkrankungen wie Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen und Arteriosklerose sein oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen führen.

Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen wird.

Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors (VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) kann zur Behandlung derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese und vaskularer permeabler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren gehemmt werden kann.

Aus der WO 00/27820 (z. B. Beispiel 38) sind Anthranylamidpyridonamide bekannt, die als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose,

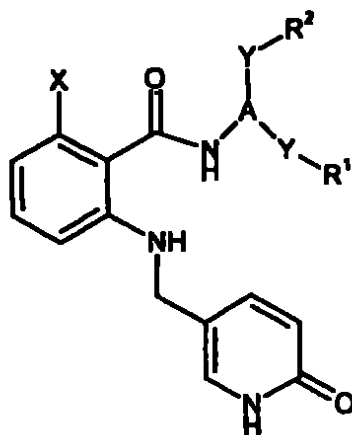
Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, zum Einsatz kommen.

- 5 Die aus der WO 00/27820 bekannten Verbindungen sind in den angegebenen Indikationen zwar allgemein wirksam, aber ihre Wirksamkeit ist schwach ausgeprägt.

Ferner sind aus der WO 03/040102 Anthranylsäureamide bekannt, die zwar gut wirksam sind, aber auch eine gute Inhibition des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 aufweisen. Das Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 ist eines der wesentlichen
10 metabolischen Enzyme, über das Arzneimittel abgebaut werden. Eine Inhibition dieses Isoenzym führt zu unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen, insbesondere bei multimorbiden (mehrfach erkrankten) Patienten. Ferner besteht das Problem, daß bei einer Kombinationstherapie mit anderen Medikamenten eine
15 erhöhte Toxizität auftritt, die aus der Hemmung des Abbaus der Verbindungen und der damit verbundenen zu hohen Serumspiegel resultiert.

Es besteht daher der Wunsch nach Wirkstoffen, die einerseits wirksam und andererseits besser verträglich sind, bzw. keine unerwünschten Nebenwirkungen
20 aufweisen.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I,



(I),

in der

A für ein Aryl oder Heteroaryl steht, ...
 X für Wasserstoff oder Fluor steht,
 R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₁₂-Alkyl,
 C₁-C₁₂-Alkoxy - C₁-C₁₀-alkylen, Halo- C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl
 5 oder Halo-C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht und
 Y für eine Bindung oder für Sauerstoff oder für die Gruppe -S-, -S(O)-
 oder -SO₂- steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren,
 Diastereomeren und Salze die oben angegebenen Nachteile
 überwinden.

10

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl zu verstehen.

15 4.3.

Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sek. Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy, Decyloxy, Undecyloxy oder Dodecyloxy zu verstehen.

20

Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Adamantanyl zu verstehen.

25

Die Cycloalkylreste können anstelle der Kohlenstoffatome ein oder mehrere Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel und/ oder Stickstoff enthalten. Bevozugt sind solche Heterocycloalkyle mit 3 bis 8 Ringatomen.

30 Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Unter Haloalkyl ist ein Alkyl-Rest zu verstehen, der ein- oder mehrfach mit Halogen substituiert sein kann.

Der Arylrest umfaßt jeweils 3 – 12 Kohlenstoffatome und kann jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt: Cyclopropenyl, Cyclopentadienyl, Phenyl, Tropol, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Azulenyl, Biphenyl, Fluorenyl, Anthracenyl etc.

5

Der Heteroarylrest umfaßt jeweils 3 - 16 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder tricyclisch sein, und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.

10

Beispielsweise seien genannt:

Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc.; oder Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Chinolyl, Isochinolyl, etc.; oder Azocinyl, Indolizinyl, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Xanthenyl, Oxepinyl, etc.

15

20

Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethylglukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

25

Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u.a.

30

Besondere Eigenschaften haben solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

A für ein Phenyl oder Pyridyl steht,
X für Wasserstoff oder Fluor steht,
R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₁₂-Alkyl,
C₁-C₁₂-Alkoxy - C₁-C₁₀-alkylen, Halo- C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl
oder Halo-C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht und
Y für eine Bindung oder für Sauerstoff oder für die Gruppe -S-, -S(O)-
oder -SO₂- steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren,
Diastereomeren und Salze.

10

Besonders interessant sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

A für ein Phenyl steht,
X für Wasserstoff oder Fluor steht,
R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₁₂-Alkyl,
C₁-C₁₂-Alkoxy - C₁-C₁₀-alkylen, Halo- C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl
oder Halo-C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht und
Y für eine Bindung oder für Sauerstoff oder für die Gruppe -S-, -S(O)-
oder -SO₂- steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren,
Diastereomeren und Salze.

20

Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

A für ein Phenyl steht,
X für Wasserstoff steht,
R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₁₂-Alkyl,
C₁-C₁₂-Alkoxy - C₁-C₁₀-alkylen, Halo- C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl
oder Halo-C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht und
Y für eine Bindung oder für Sauerstoff oder für die Gruppe -S-, -S(O)-
oder -SO₂- steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren,
Diastereomeren und Salze.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die
möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein
chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die
5 erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen oder gefördert werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR, FLT-1 und FLT-4 identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von
10 solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen oder gefördert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der
15 erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR, FLT-1 und FLT-4.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren bzw. deren Verwendung.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie,
25 Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie
30 Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents,

als Immunsuppressiva, zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis zum Einsatz kommen.

Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den
 5 . erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den
 . Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die
 Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen.
 Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen erleichtert.

10 . Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei
 Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme
 unterdrücken.

Die Lymphangiogenese spielt eine wichtige Rolle bei der lymphogenen
 15 . Metastasierung (Karpanen, T. et al., Cancere Res. 2001 Mar 1, 61(5): 1786-90,
 . Veikkola T. et al., EMBO J. 2001, Mar 15; 20 (6): 1223-31).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen nun ebenfalls hervorragende Wirkung
 als VEGFR Kinase 3 - Inhibitoren und eignen sich daher auch als wirksame
 20 . Inhibitoren der Lymphangiogenese.

Durch eine Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen wird nicht nur
 eine Reduzierung der Größenentwicklung von Metastasen, sondern auch eine
 Verringerung der Anzahl der Metastasen erreicht.

Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls
 25 . Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Erfindung betrifft somit ferner die Verwendung der Verbindungen der
 allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als, bzw.
 zur Behandlung von Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-
 30 . induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie,
 . Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,
 Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom,
 Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne
 Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome,

Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, als Unterstützung bei der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

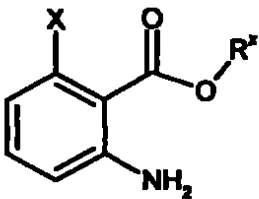
Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose,

Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff oder bei Bedarf ein oder mehrere Geschmacksstoffe beigelegt ist.

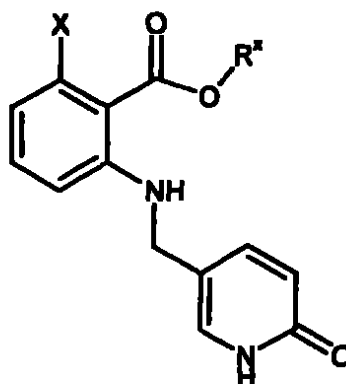
- 5 Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.
- 10 Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



(II),

in der X die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und R^x für Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl steht, zunächst einer reduktiven Aminierung unterwirft, um zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



(III)

zu gelangen und anschließend in das entsprechende Amid der allgemeinen Formel I überführt und anschließend gegebenenfalls Verbindungen der allgemeinen Formel I zu einer Schwefelverbindung oxydiert. Die Reihenfolge der Schritte kann auch
 5 ausgetauscht werden, wobei R^x vorzugsweise für C_1 - C_6 -Alkyl steht. Falls R^x für C_1 - C_6 -Alkyl steht, kann auch gegebenenfalls zunächst verseift und anschließend in das entsprechende Amid überführt werden.

Die reduktive Aminierung erfolgt mit Aldehyden oder Ketonen wobei man in
 10 Gegenwart eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Eine Zugabe von Säuren wie Eisessig kann sich als vorteilhaft erweisen. Diese Reaktionsfolge kann als Eintopfreaktion durchgeführt werden. Es kann sich als vorteilhaft erweisen, das
 15 zunächst entstehende Amin zu isolieren und dann in einem gesonderten Schritt zu reduzieren, beispielsweise mit Natriumborhydrid in Lösungsmitteln wie Acetonitril.

Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

20 Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Enthält das Molekül zwei Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt. Statt Aluminiumtrimethyl
 25 kann man auch Natriumhexamethyldisilazid verwenden.

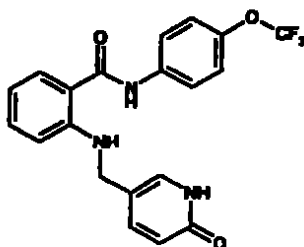
Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über ein aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80°C mit dem Amin umgesetzt werden. Man kann die Reaktion zwischen Carbonsäure und Amin aber auch durch Aktivierungsreagenzien wie HATU (N-Dimethylamino-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-ylmethyl)-N-methylmethanaminium hexafluorophosphat-N-oxid) herbeiführen, wobei polare aprotische Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid sich für die Reaktion eignen. Der Zusatz einer Base wie N-Methylmorpholin ist nötig. Die Reaktion läuft bei Temperaturen von 0-100°C ab, wobei vorzugsweise bei Raumtemperatur gearbeitet wird. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das Säurehalogenid, das gemischte Säureanhydrid, Imidazolid oder Azid eingesetzt werden. Ein vorheriger Schutz einer zusätzlichen Aminogruppe beispielsweise als Amid ist nicht in allen Fällen erforderlich, kann die Reaktion aber günstig beeinflussen.

Die Oxydation des Schwefels erfolgt nach literaturbekannten Methoden. So kann man die Schwefelverbindung mit Oxydationsmitteln wie m-Chlor-perbenzoesäure in Lösungsmitteln wie Dichlormethan umsetzen, wobei man ein Gemisch von Sulfoxyd und Sulfon erhalten kann. Man kann auch Wasserstoffperoxyd als Oxydationsmittel in Lösungsmitteln wie zum Beispiel Eisessig einsetzen. Auch eine Oxydation mit Natriumperjodat in Gegenwart von Rutheniumtrichlorid in Lösungsmitteln wie Acetonitril mit Tetrachlorkohlenstoff oder Natriumperiodat in Methanol mit Wasser sind möglich, wobei bei ersterer Methode das Sulfon bei letzterer vorwiegend das Sulfoxyd entsteht.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

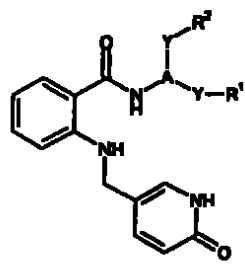
Beispiel 1



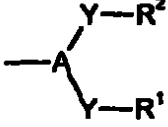
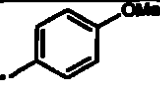
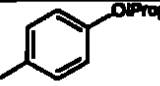
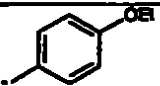
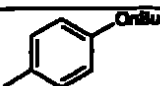
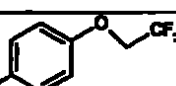
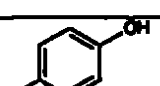
2-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-N-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-benzamid

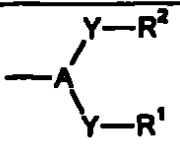
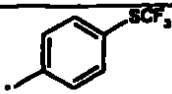
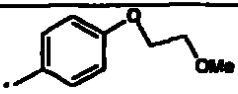
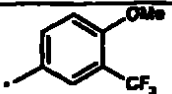
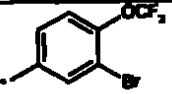
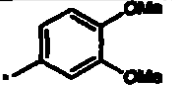
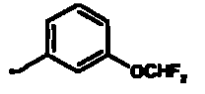
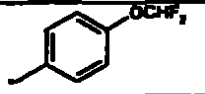
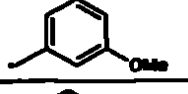
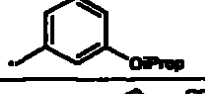
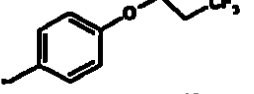
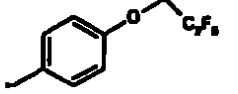
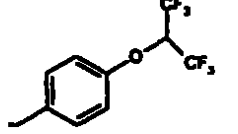
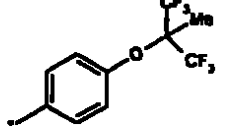
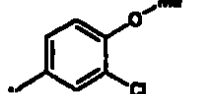
441mg (1,8mMol) 2-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-benzoesäure werden in 12ml Methylenchlorid unter Feuchtigkeitsausschluss und unter Argon vorgelegt und nacheinander mit 456mg (4,5mMol) N-Methylmorpholin und 336mg 4-Trifluormethoxyanilin und 822mg (2,16mMol) HATU (N-Dimethylamino-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-ylmethylen]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphat-N-oxid) versetzt und 2,5h bei Raumtemperatur gerührt. Die Säure geht in Lösung. Anschliessend wird 1,5h auf 100°C Badtemperatur erwärmt. Es fällt zunächst ein Produkt aus, das dann wieder in Lösung geht. Es wird am Vakuum eingeeengt und der Rückstand in verdünnter Natriumhydrogenkarbonatlösung und Essigester verteilt. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über 10g Kieselgel (Isolute, flash, Si) mit einem Gradienten von CH₂Cl₂ auf CH₂Cl₂:MeOH=9:1 als Elutionsmittel chromatographiert und man erhält 414mg eines Produktes, das mit Methylenchlorid:Diisopropylether=5:1 ausgerührt wird und nach Absaugen 364mg (50,1% d.Th.) an 2-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-N-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-benzamid vom Schmelzpunkt 189,2°C ergibt.

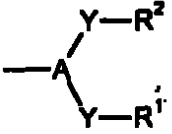
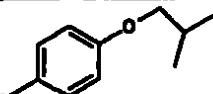
In analoger Verfahrensweise werden ebenfalls hergestellt:



5

Beispiel		Molgewicht	Schmelzpunkt (°C) oder Molpeak m/e
1.1		349,39	150,6
1.2		377,44	Harz
1.3		363,42	172,2
1.4		405,50	159
1.5		417,39	
1.6		335,36	
1.7		403,36	
1.8		419,43	

Beispiel		Molgewicht	Schmelzpunkt (°C) oder Molpeak m/e
1.9		419,43	
1.10		393,44	111,2
1.11		417,39	191
1.12		385,37	178,8
1.13		379,41	
1.14		385,37	
1.15		385,37	110,6
1.16		349,39	
1.17		377,44	
1.18		431,42	
1.19		467,40	
1.20.		485,39	
1.21		513,44	
1.22		383,84	

Beispiel		Molgewicht	Schmelzpunkt (°C) oder Molpeak m/e
1.23		391,30	

5

Herstellung der Ausgangsmaterialien:

10

2-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-benzoesäure

a.) 2-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-benzoesäuremethylester

15

4,53g (30mMol) Anthranilsäuremethylester werden in 209ml Methanol mit 2,09ml Eisessig und 5,76g (42mMol) 2-Pyridon5-carbaldehyd versetzt und unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss 24h bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt dann portionsweise mit 2,64g (42mMol) Natriumcyanoborhydrid und rührt 3 Tage bei Raumtemperatur. Man engt dann am Vakuum zur Trockene ein, nimmt in 150ml verdünnter Natriumhydrogenkarbonatlösung auf, rührt aus und saugt ab. Als Rückstand erhält man 4,75g (61%d.Th.) an 2-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-benzoesäuremethylester.

20

b.) 2-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-benzoesäure

25

3,5g (12,7mMol) 2-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-benzoesäuremethylester werden in 15ml Dimethylformamid mit 30ml ml 6N-Natronlauge versetzt und für 1,5h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann unter Eiskühlung mit ca 50ml 4N-Salzsäure versetzt, die Fällung abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhält 3,1g, die in 29,3ml 1-N Natronlauge und 142ml Ethanol aufgenommen werden

30

und für 1,5h auf 120°C Badtemperatur erwärmt werden. Es wird dann am Vakuum das Ethanol abgezogen, mit 2-N Salzsäure sauer gestellt und das ausgefällte Produkt abgesaugt und gut getrocknet. Man erhält 2,9g (93,5% d.Th.) an 2-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-benzoesäure.

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5

Für die Versuche benötigte Lösungen

Stammlösungen

10 Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

Stammlösung B: g-33P-ATP 1mCi/ 100µl

Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

15 Lösung für Verdünnungen

Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM Magnesiumchlorid

Enzymlösung: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid

20

Anwendungsbeispiel 1

Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

5

In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 10 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR, FLT-1 oder FLT-4 Kinase) werden bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 15 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

Die IC50-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des

20 Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

Anwendungsbeispiel 2**Cytochrom P450 - Inhibition**

- 5 Die Cytochrom P450 – Inhibition wurde entsprechend der Veröffentlichung von Crespi et al. (Anal. Biochem., 248, 188-190 (1997)) unter Verwendung von Baculovirus/ Insektenzellen-exprimierten und humanem Cytochrom P 450 Isoenzym (3A4) durchgeführt.

10

Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC₅₀ in nM und die Hemmung des Cytochrom P450 Isoenzym Cyt P 3A4 (IC₅₀, nM) sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

15

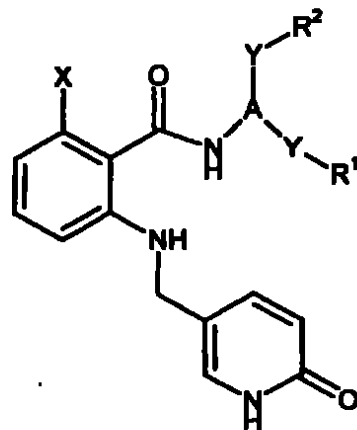
Beispiel Nr.	VEGFR II (KDR) [nM]	Inhibition der Cyp 450 3A4 [nM]
Beispiel 38 aus der WO 00/27820	180	4600
Beispiel 5 aus der WO 03/040102	25	1500
Beispiel 1.0	56	5600
Beispiel 1.5	59	11.000

20

Aus den Ergebnissen ist deutlich die überlegene Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen zu erkennen.

Patentansprüche

- 5 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I,



(I).

10 in der

A für ein Aryl oder Heteroaryl steht,

X für Wasserstoff oder Fluor steht,

R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy - C₁-C₁₀-alkylen, Halo- C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder Halo-C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht und

15

Y für eine Bindung oder für Sauerstoff oder für die Gruppe -S-, -S(O)- oder -SO₂- steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren, Diastereomeren und Salze.

20

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der

A für ein Phenyl oder Pyridyl steht,

X für Wasserstoff oder Fluor steht,

25

R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy - C₁-C₁₀-alkylen, Halo- C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder Halo-C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht und

Y für eine Bindung oder für Sauerstoff oder für die Gruppe -S-, -S(O)- oder -SO₂- steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren, Diastereomeren und Salze.

5

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

A für ein Phenyl steht,

X für Wasserstoff oder Fluor steht,

10

R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy - C₁-C₁₀-alkylen, Halo- C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder Halo-C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht und

Y für eine Bindung oder für Sauerstoff oder für die Gruppe -S-, -S(O)- oder -SO₂- steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren, Diastereomeren und Salze.

15

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

20

A für ein Phenyl steht,

X für Wasserstoff steht,

R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy - C₁-C₁₀-alkylen, Halo- C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder Halo-C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht und

25

Y für eine Bindung oder für Sauerstoff oder für die Gruppe -S-, -S(O)- oder -SO₂- steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren, Diastereomeren und Salze.

30

5. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

6. Arzneimittel gemäß Anspruch 5, zur Verwendung bei Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-

induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, 5 maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotischen Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, Gefäßprothetik 10 oder Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, und als Immunsuppressiva, und zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

15 7. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 und Arzneimittel, gemäß den Ansprüchen 5 und 6, mit geeigneten Formulierungs und Trägerstoffen.

20 8. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, als Inhibitoren der Tyrosinkinasen KDR, FLT-1 und FLT-4.

25 9. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.

30 10. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 bei Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis,

diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische
mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und
Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose,
mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des
5 Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach
Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen
von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B.
Stents, und als Immunsuppressiva, und zur Unterstützung der narbenfreien
Wundheilung, und bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

10

11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den
Ansprüchen 1 bis 4, als VEGFR Kinase 3 - Inhibitoren der Lymphangiogenese.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/006236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/64 A61K31/4412 A61P17/06 A61P19/02 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/040102 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ; MANLEY PAUL WILLIAM (CH); NOVARTIS AG (CH)) 15 May 2003 (2003-05-15) cited in the application page 2, line 16 - line 23 page 5, line 20 - page 8, line 17 page 9, line 9 - page 11, line 11 page 16, line 26 - page 17, line 16 claims; examples 5,6	1-11
X	WO 00/27819 A (MANLEY PAUL WILLIAM ; NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT (CH); BRUEGGEN JOSE) 18 May 2000 (2000-05-18) page 26 - page 27; claims 1,7-12; examples 5.2,5.17,6.2	1-11
-/-		

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 September 2004

Date of mailing of the international search report

04/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/006236

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	DE 100 23 486 C (SCHERING AG) 14 March 2002 (2002-03-14) paragraph '0010! - paragraph '0018!; claims; example 4	1-11
A	WO 02/090352 A (SCHERING AG ; ERNST ALEXANDER (DE); HABEREY MARTIN (DE); HUTH ANDREAS) 14 November 2002 (2002-11-14) abstract; claims; examples	1-11
A	WO 00/27820 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; HOFMANN FRANCESCO (CH); MANLEY PAUL WIL) 18 May 2000 (2000-05-18) cited in the application abstract; claims; examples	1-11
P,X	DE 102 28 090 A (SCHERING AG) 15 January 2004 (2004-01-15) claims; examples 1.0-1.8	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/006236

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03040102	A	15-05-2003	BR 0213970 A CA 2463968 A1 WO 03040102 A1 EP 1446382 A1	31-08-2004 15-05-2003 15-05-2003 18-08-2004
WO 0027819	A	18-05-2000	DE 19910396 A1 AU 771180 B2 AU 1045400 A BG 105588 A BR 9915553 A CA 2350208 A1 CN 1325384 T CZ 20011631 A3 EA 4701 B1 EE 200100258 A WO 0027819 A2 EP 1129074 A2 HR 20010402 A2 HU 0104425 A2 JP 2002529452 T NO 20012245 A NZ 511413 A PL 348349 A1 SK 6072001 A3 TR 200101307 T2 AU 758230 B2 AU 1381100 A BR 9915210 A CA 2346898 A1 CN 1331680 T CZ 20011615 A3 WO 0027820 A1 EP 1129075 A1 HU 0104188 A2 ID 30181 A JP 2002529453 T NO 20011894 A NZ 511339 A PL 347589 A1 SK 6282001 A3 TR 200101237 T2 US 2003064992 A1 US 2002019414 A1 ZA 200103290 A ZA 200104673 A	07-09-2000 18-03-2004 29-05-2000 30-04-2002 14-08-2001 18-05-2000 05-12-2001 17-10-2001 24-06-2004 16-12-2002 18-05-2000 05-09-2001 31-10-2003 28-03-2002 10-09-2002 10-07-2001 30-01-2004 20-05-2002 07-01-2002 21-05-2002 20-03-2003 29-05-2000 24-07-2001 18-05-2000 16-01-2002 15-08-2001 18-05-2000 05-09-2001 28-03-2002 08-11-2001 10-09-2002 04-07-2001 25-07-2003 08-04-2002 11-09-2001 21-08-2001 03-04-2003 14-02-2002 23-01-2003 09-09-2002
DE 10023486	C	14-03-2002	DE 10023486 C1 AT 258174 T AU 7400101 A BG 107261 A BR 0110621 A CA 2407852 A1 CN 1427837 T CZ 20023677 A3 DE 50101364 D1 DK 1280799 T3 EE 200200625 A WO 0185719 A1	14-03-2002 15-02-2004 20-11-2001 30-06-2003 25-03-2003 15-11-2001 02-07-2003 12-02-2003 26-02-2004 10-05-2004 15-04-2004 15-11-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/006236

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

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8-11

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 8-11 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/006236

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10023486	C	EP 1280799 A1	05-02-2003
		HU 0301954 A2	29-09-2003
		JP 2003532725 T	05-11-2003
		NO 20025358 A	08-11-2002
		PT 1280799 T	30-06-2004
		SK 15882002 A3	05-08-2003
		US 2004102441 A1	27-05-2004
		ZA 200209896 A	05-03-2004
WO 02090352	A 14-11-2002	DE 10123574 A1	28-11-2002
		DE 10125294 A1	21-11-2002
		DE 10164590 A1	10-07-2003
		BR 0209485 A	06-07-2004
		CA 2453223 A1	14-11-2002
		WO 02090352 A2	14-11-2002
		EP 1392680 A2	03-03-2004
WO 0027820	A 18-05-2000	AU 771180 B2	18-03-2004
		AU 1045400 A	29-05-2000
		AU 758230 B2	20-03-2003
		AU 1381100 A	29-05-2000
		BG 105588 A	30-04-2002
		BR 9915210 A	24-07-2001
		BR 9915553 A	14-08-2001
		CA 2346898 A1	18-05-2000
		CA 2350208 A1	18-05-2000
		CN 1325384 T	05-12-2001
		CN 1331680 T	16-01-2002
		CZ 20011615 A3	15-08-2001
		CZ 20011631 A3	17-10-2001
		EA 4701 B1	24-06-2004
		EE 200100258 A	16-12-2002
		WO 0027819 A2	18-05-2000
		WO 0027820 A1	18-05-2000
		EP 1129074 A2	05-09-2001
		EP 1129075 A1	05-09-2001
		HR 20010402 A2	31-10-2003
		HU 0104188 A2	28-03-2002
		HU 0104425 A2	28-03-2002
		ID 30181 A	08-11-2001
		JP 2002529452 T	10-09-2002
		JP 2002529453 T	10-09-2002
		NO 20011894 A	04-07-2001
		NO 20012245 A	10-07-2001
		NZ 511339 A	25-07-2003
		NZ 511413 A	30-01-2004
		PL 347589 A1	08-04-2002
		PL 348349 A1	20-05-2002
		SK 6072001 A3	07-01-2002
		SK 6282001 A3	11-09-2001
		TR 200101237 T2	21-08-2001
		TR 200101307 T2	21-05-2002
		US 2003064992 A1	03-04-2003
		US 2002019414 A1	14-02-2002
		ZA 200103290 A	23-01-2003
		ZA 200104673 A	09-09-2002
DE 10228090	A 15-01-2004	DE 10228090 A1	15-01-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/006236

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10228090	A	US 2004039019 A1	26-02-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006236

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D213/64 A61K31/4412 A61P17/06 A61P19/02 A61P35/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoﬀ (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoﬀ gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/040102 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ; MANLEY PAUL WILLIAM (CH); NOVARTIS AG (CH)) 15. Mai 2003 (2003-05-15) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 16 - Zeile 23 Seite 5, Zeile 20 - Seite 8, Zeile 17 Seite 9, Zeile 9 - Seite 11, Zeile 11 Seite 16, Zeile 26 - Seite 17, Zeile 16 Ansprüche; Beispiele 5,6	1-11
X	WO 00/27819 A (MANLEY PAUL WILLIAM ; NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT (CH); BRUEGGEN JOSE) 18. Mai 2000 (2000-05-18) Seite 26 - Seite 27; Ansprüche 1,7-12; Beispiele 5.2,5.17,6.2	1-11
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang 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 zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung betragt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, 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 erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer 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
23. September 2004

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
04/10/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter
Hass, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 100 23 486 C (SCHERING AG) 14. März 2002 (2002-03-14) Absatz '0010! - Absatz '0018!; Ansprüche; Beispiel 4	1-11
A	WO 02/090352 A (SCHERING AG ; ERNST ALEXANDER (DE); HABEREY MARTIN (DE); HUTH ANDREAS) 14. November 2002 (2002-11-14) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele	1-11
A	WO 00/27820 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; HOFMANN FRANCESCO (CH); MANLEY PAUL WIL) 18. Mai 2000 (2000-05-18) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele	1-11
P, X	DE 102 28 090 A (SCHERING AG) 15. Januar 2004 (2004-01-15) Ansprüche; Beispiele 1.0-1.8	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006236

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03040102 A	15-05-2003	BR 0213970 A	31-08-2004
		CA 2463968 A1	15-05-2003
		WO 03040102 A1	15-05-2003
		EP 1446382 A1	18-08-2004
WO 0027819 A	18-05-2000	DE 19910396 A1	07-09-2000
		AU 771180 B2	18-03-2004
		AU 1045400 A	29-05-2000
		BG 105588 A	30-04-2002
		BR 9915553 A	14-08-2001
		CA 2350208 A1	18-05-2000
		CN 1325384 T	05-12-2001
		CZ 20011631 A3	17-10-2001
		EA 4701 B1	24-06-2004
		EE 200100258 A	16-12-2002
		WO 0027819 A2	18-05-2000
		EP 1129074 A2	05-09-2001
		HR 20010402 A2	31-10-2003
		HU 0104425 A2	28-03-2002
		JP 2002529452 T	10-09-2002
		NO 20012245 A	10-07-2001
		NZ 511413 A	30-01-2004
		PL 348349 A1	20-05-2002
		SK 6072001 A3	07-01-2002
		TR 200101307 T2	21-05-2002
		AU 758230 B2	20-03-2003
		AU 1381100 A	29-05-2000
		BR 9915210 A	24-07-2001
		CA 2346898 A1	18-05-2000
		CN 1331680 T	16-01-2002
		CZ 20011615 A3	15-08-2001
		WO 0027820 A1	18-05-2000
		EP 1129075 A1	05-09-2001
		HU 0104188 A2	28-03-2002
		ID 30181 A	08-11-2001
		JP 2002529453 T	10-09-2002
		NO 20011894 A	04-07-2001
		NZ 511339 A	25-07-2003
		PL 347589 A1	08-04-2002
		SK 6282001 A3	11-09-2001
		TR 200101237 T2	21-08-2001
		US 2003064992 A1	03-04-2003
		US 2002019414 A1	14-02-2002
		ZA 200103290 A	23-01-2003
		ZA 200104673 A	09-09-2002
DE 10023486 C	14-03-2002	DE 10023486 C1	14-03-2002
		AT 258174 T	15-02-2004
		AU 7400101 A	20-11-2001
		BG 107261 A	30-06-2003
		BR 0110621 A	25-03-2003
		CA 2407852 A1	15-11-2001
		CN 1427837 T	02-07-2003
		CZ 20023677 A3	12-02-2003
		DE 50101364 D1	26-02-2004
		DK 1280799 T3	10-05-2004
		EE 200200625 A	15-04-2004
		WO 0185719 A1	15-11-2001

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 8-11
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 8-11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 8.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP2004/006235

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10023486 C		EP 1280799 A1	05-02-2003
		HU 0301954 A2	29-09-2003
		JP 2003532725 T	05-11-2003
		NO 20025358 A	08-11-2002
		PT 1280799 T	30-06-2004
		SK 15882002 A3	05-08-2003
		US 2004102441 A1	27-05-2004
		ZA 200209896 A	05-03-2004
WO 02090352 A	14-11-2002	DE 10123574 A1	28-11-2002
		DE 10125294 A1	21-11-2002
		DE 10164590 A1	10-07-2003
		BR 0209485 A	06-07-2004
		CA 2453223 A1	14-11-2002
		WO 02090352 A2	14-11-2002
		EP 1392680 A2	03-03-2004
WO 0027820 A	18-05-2000	AU 771180 B2	18-03-2004
		AU 1045400 A	29-05-2000
		AU 758230 B2	20-03-2003
		AU 1381100 A	29-05-2000
		BG 105588 A	30-04-2002
		BR 9915210 A	24-07-2001
		BR 9915553 A	14-08-2001
		CA 2346898 A1	18-05-2000
		CA 2350208 A1	18-05-2000
		CN 1325384 T	05-12-2001
		CN 1331680 T	16-01-2002
		CZ 20011615 A3	15-08-2001
		CZ 20011631 A3	17-10-2001
		EA 4701 B1	24-06-2004
		EE 200100258 A	16-12-2002
		WO 0027819 A2	18-05-2000
		WO 0027820 A1	18-05-2000
		EP 1129074 A2	05-09-2001
		EP 1129075 A1	05-09-2001
		HR 20010402 A2	31-10-2003
		HU 0104188 A2	28-03-2002
		HU 0104425 A2	28-03-2002
		ID 30181 A	08-11-2001
		JP 2002529452 T	10-09-2002
		JP 2002529453 T	10-09-2002
		NO 20011894 A	04-07-2001
		NO 20012245 A	10-07-2001
		NZ 511339 A	25-07-2003
		NZ 511413 A	30-01-2004
		PL 347589 A1	08-04-2002
		PL 348349 A1	20-05-2002
		SK 6072001 A3	07-01-2002
		SK 6282001 A3	11-09-2001
		TR 200101237 T2	21-08-2001
		TR 200101307 T2	21-05-2002
		US 2003064992 A1	03-04-2003
		US 2002019414 A1	14-02-2002
		ZA 200103290 A	23-01-2003
		ZA 200104673 A	09-09-2002
DE 10228090 A	15-01-2004	DE 10228090 A1	15-01-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP2004/006236

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10228090 A		US 2004039019 A1	26-02-2004

Antranilamidopiridonas que inhiben VEGFR-2 y VEGFR-3

La invención se relaciona con antranilamidopiridonas que inhiben VEGFR-2 y VEGFR-3 y con su uso como medicamentos para el tratamiento de enfermedades originadas por angiogénesis persistente.

La angiogénesis persistente puede ser la causa de diferentes enfermedades o la condición para diferentes enfermedades tales como el crecimiento o la metástasis de tumores, psoriasis, artritis tal como artritis reumatoide, hemangioma, angiofibroma, enfermedades oftálmicas tales como retinopatía diabética, glaucoma neovascular, enfermedades renales como glomeronefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes microangiopáticos trómbicos, rechazos de transplantes y glomerulopatía, enfermedades fibróticas tales como cirrosis hepática, enfermedades proliferativas de células mesangiales y arterioesclerosis o pueden provocar un empeoramiento de estas enfermedades.

La angiogénesis persistente es inducida por el factor VEGF a través de su receptor. Para que VEGF pueda provocar este efecto es necesario que VEGF se una al receptor y se produzca una fosforilación de tirosina.

La inhibición directa o indirecta del receptor VEGF (VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular) puede ser usada para el tratamiento de tales enfermedades y otras angiogénesis patológicas inducidas por VEGF y para

condiciones de permeabilidad vascular, como vascularización de tumores. Por ejemplo, se sabe que el crecimiento de tumores se puede inhibir por medio de receptores solubles y anticuerpos contra VEGF.

En la WO 00/27820 (p. ej. ejemplo 38) se describen antranilamidopiridonamidas que se usan como medicamento para el tratamiento de psoriasis, artritis tal como artritis reumatoide, hemangioma, angiofibroma, enfermedades oftálmicas tales como retinopatía diabética, glaucoma neovascular, enfermedades renales como glomeronefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes microangiopáticos trómbicos, rechazos de transplantes y glomeropatía, enfermedades fibróticas tales como cirrosis hepática, enfermedades proliferativas de células mesangiales, arterioesclerosis, lesiones del tejido nervioso y para inhibir la reoclusión de vasos después de tratamiento con catéter de balón hinchable, en casos de prótesis vascular o después de la instalación de dispositivos mecánicos para mantener abiertos los vasos, como p. ej. stents.

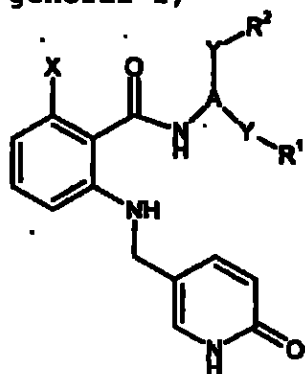
Si bien los compuestos que se conocen a partir de la WO 00/27820 son efectivos en general, en las indicaciones mencionadas, su efectividad es poco marcada.

Además, a partir de la WO 03/040102 se conocen amidas del ácido antranílico, que si bien tienen buen efecto, también producen una buena inhibición de la isoenzima 3A4

del citocromo P 450. La isoenzima 3A4 del citocromo P 450 es una de las enzimas metabólicas esenciales, a través de la cual se metabolizan medicamentos. Una inhibición de esta isoenzima produce interacciones medicamentosas indeseables, especialmente en pacientes que padecen varias enfermedades. También se presenta el problema de que en una terapia combinada con otros medicamentos se produce una mayor toxicidad, producto de la inhibición del metabolismo de los compuestos y que se traduce en un nivel en suero demasiado elevado.

De allí que existe necesidad de sustancias activas, que sean efectivas y además más tolerables, es decir, que no tengan efectos secundarios no deseados.

Ahora se ha comprobado que los compuestos de la fórmula general I,



en la cual

A es arilo o heteroarilo,

X es hidrógeno o flúor,

R¹ y R² son independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₁₂, alcoxi-C₁-C₁₂, alquilenos-C₁-C₁₀,

halo-alquilo-C₁-C₁₀, cicloalquilo-C₁-C₁₀ o halo-cicloalquilo-C₁-C₁₀ y

Y es una unión o es oxígeno o es el grupo -S-, -S(O)- o -SO₂

y sus isómeros, enantiómeros, diastereómeros y sales superan las mencionadas desventajas.

Se entiende por alquilo, en cada caso, un radical alquilo de cadena lineal o ramificada, como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo o hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo.

Se entiende por alcoxi, en cada caso, un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada, como por ejemplo, metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, undeciloxi o dodeciloxi.

Se entienden por cicloalquilo anillos alquilo monocíclicos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, ciclooctilo, ciclounonilo o ciclodecilo, aunque también anillos bicíclicos o tricíclicos como por ejemplo, adamantanilo.

Los radicales cicloalquilo pueden contener uno o varios heteroátomos como oxígeno, azufre y/o nitrógeno en lugar de los átomos de carbono. Se prefieren aquellos heterocicloalquilos con 3 a 8 átomos en el anillo.

Se entiende por halógeno, en cada caso, flúor, cloro,

bromo o yodo.

Se entiende por haloalquilo, un radical alquilo puede ser mono- o polisustituido con halógeno.

El radical arilo comprende en cada caso 3 - 12 átomos de carbono y puede ser en cada caso, benzocondensado.

Como ejemplos mencionaremos: ciclopropenilo, ciclopentadienilo, fenilo, tropilo, ciclooctadienilo, indenilo, naftilo, azulénilo, bifenilo, fluorenilo, antracenilo, etc.

El radical heteroarilo comprende, en cada caso, 3 - 16 átomos en el anillo y en vez del carbono puede contener uno o varios heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, como oxígeno, nitrógeno o azufre y puede ser mono-, bi- o tricíclico, y además, en cada caso puede ser benzocondensado.

Como ejemplos mencionaremos:

tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, etc. y benzoderivados de los mismos, como p. ej. benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc. y benzoderivados de los mismos, como p. ej. quinolilo, isoquinolilo, etc.; o azocinilo, indolizininilo, purinilo, etc. y benzoderivados de los mismos; o quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo,

ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, oxepinilo, etc.

Si contienen una función ácida, las sales apropiadas son las sales de bases orgánicas e inorgánicas fisiológicamente aceptables como por ejemplo, las sales alcalinas y alcalinotérreas bien solubles y N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etilglucamina, lisina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-amino-metano, aminopropandiol, base Sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol.

Si contienen una función básica son apropiadas las sales fisiológicamente aceptables de ácidos orgánicos e inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico entre otros.

Poseen propiedades especiales aquellos compuestos de la fórmula general I en la cual

A es un fenilo o piridilo,

X es hidrógeno o flúor,

R¹ y R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₁₂, alcoxi-C₁-C₁₂, alquilenos-C₁-C₁₀, halo-alquilo-C₁-C₁₀, cicloalquilo-C₁-C₁₀ o halo-cicloalquilo-C₃-₁₀ y

Y es una unión o es un oxígeno o es el grupo -S-. -S(O)- o -SO₂- y sus isómeros, enantiómeros, diastereómeros y

sales.

De particular interés son aquellos compuestos de la fórmula general I, en la cual

A es un fenilo,

X es hidrógeno o flúor,

R¹ y R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₁₂, alcoxi-C₁-C₁₂, alquilenos-C₁-C₁₀, halo-alquilo-C₁-C₁₀, cicloalquilo-C₃-₁₀ o halo-cicloalquilo-C₃-₁₀ y

Y es una unión o es un oxígeno o es el grupo -S-. -S(O)- o -SO₂- y sus isómeros, enantiómeros, diastereómeros y sales.

Se prefieren aquellos compuestos de la fórmula general I en la cual

A es un fenilo,

X es hidrógeno,

R¹ y R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₁₂, alcoxi-C₁-C₁₂, alquilenos-C₁-C₁₀, halo-alquilo-C₁-C₁₀, cicloalquilo-C₃-₁₀ o halo-cicloalquilo-C₃-₁₀ y

Y es una unión o un oxígeno o es el grupo -S-. -S(O)- o -SO₂- y sus isómeros, enantiómeros, diastereómeros y sales.

Los compuestos de la fórmula I de la invención también contienen las formas tautómeras posibles y comprenden los isómeros E o Z, y si se encuentra presente un centro quiral, también comprende los racematos y enantiómeros.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables se pueden usar como medicamentos debido a su actividad inhibitoria de la fosforilación del receptor VEGF. Gracias a su perfil de efecto, los compuestos de la invención son apropiados para el tratamiento de enfermedades que son provocadas o favorecidas por una angiogénesis persistente.

Dado que los compuestos de la fórmula I se identifican como inhibidores de las tirosinquinazas KDR y FLT-1 y FLT-4, son especialmente apropiados para el tratamiento de aquellas enfermedades que son provocadas o favorecidas por la angiogénesis persistente desencadenada a través del receptor -VEGF o por un aumento de la permeabilidad vascular.

También es un objeto de la presente invención el uso de los compuestos de la invención como inhibidores de las tirosinquinazas KDR, FLT-1 y FLT-4.

Por lo tanto, también son objeto de la presente invención los medicamentos para el tratamiento de tumores o bien su uso.

Los compuestos de la invención pueden usarse solos o en formulaciones de medicamentos para el tratamiento del crecimiento y la metástasis de tumores, psoriasis, sarcoma de Kaposi, restenosis, como p. ej. restenosis inducida por stent, endometriosis, enfermedad de Crohn, mal de Hodgkins, leucemia, artritis, tal como artritis reumatoide, hemangioma, angiofibroma, enfermedades oftálmicas tales como

retinopatía diabética, glaucoma neovascular, enfermedades renales como glomeronefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes microangiopáticos trómbicos, rechazos de transplantes y glomerulopatía, enfermedades fibróticas como cirrosis hepática, enfermedades proliferativas de células mesangiales, arterioesclerosis, lesiones del tejido nervioso y para inhibir la reoclusión de vasos después de tratamiento con catéter de balón hinchable, en casos de prótesis vasculares o después de colocar dispositivos mecánicos para mantener abiertos los vasos, como p. ej. stents, como inmunosupresor, para la curación de heridas sin cicatriz, para lentigo senil y dermatitis de contacto.

En el tratamiento de lesiones del tejido nervioso, los compuestos de la invención pueden impedir una rápida formación de cicatriz en las lesiones, es decir que impiden que se forme una cicatriz antes que los axones vuelvan a conectarse. Con esto se facilitaría una reconstrucción de la conexión nerviosa.

Con los compuestos de la invención también se puede suprimir la formación de ascites en los pacientes. También evitan edemas que dependen del VEGF.

La angiogénesis linfática desempeña un papel importante en la metástasis linfogenética (Karpanen, T. et al., *Cancere Res.* 2001 Mar 1, 61(5): 1786-90, Veikkola T. et al., *EMBO J.* 2001, Mar 15; 20 (6): 1223-31).

Los compuestos de la invención también tienen un efecto sobresaliente como inhibidores de VEGFR quinasa 3 y por lo tanto son apropiados como inhibidores efectivos de la angiogénesis linfática.

Con un tratamiento con los compuestos de la invención se logra, no solamente la reducción de la proliferación de las metástasis, sino también una disminución del número de metástasis.

Tales medicamentos, su formulación y su uso también son objeto de la presente invención.

Por lo tanto, la invención también se relaciona con el uso de los compuestos de la fórmula general I para la preparación de un medicamento que puede usarse en el tratamiento de psoriasis, sarcoma de Kaposi, restenosis, como p. ej. restenosis inducida por stent, endometriosis, enfermedad de Crohn, mal de Hodgkins, leucemia, artritis, tal como artritis reumatoide, hemangioma, angiofibroma, enfermedades oftálmicas tales como retinopatía diabética, glaucoma neovascular, enfermedades renales como glomeronefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes microangiopáticos trómbicos, rechazos de transplantes y glomerulopatía, enfermedades fibróticas como cirrosis hepática, enfermedades proliferativas de células mesangiales, arterioesclerosis, lesiones del tejido nervioso para inhibir la reoclusión de vasos después de tratamiento con catéter de balón hinchable, en casos de prótesis

vasculares o después de colocar dispositivos mecánicos para mantener abiertos los vasos, como p. ej. stents, como inmunosupresor, para la curación de heridas sin cicatriz, para lentigo senil y dermatitis de contacto.

Además, con los compuestos de la invención se puede suprimir la formación de ascites en los pacientes. También es posible evitar edemas que dependen del VEGF.

Para usar los compuestos de la fórmula I como medicamentos, se los elabora en forma de preparación farmacéutica, que además de la sustancia activa contiene vehículos orgánicos o inorgánicos inertes de uso farmacéutico apropiados, como por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, azúcar de leche, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles etc. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, p. ej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, supositorios, cápsulas o en forma líquida, p. ej. como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso necesario contienen también sustancias auxiliares tales como conservantes, estabilizadores, fraguantes o emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica o amortiguadores.

Para la administración parenteral son apropiadas especialmente las soluciones o suspensiones inyectables, especialmente las soluciones acuosas de los compuestos activos en aceite de ricino polihidroxietoxilado.

Como sistemas de excipientes también se pueden usar

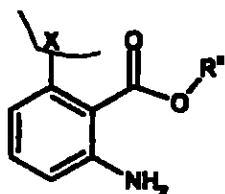
sustancias auxiliares tensioactivas tales como sales de ácidos biliares o fosfolípidos animales o vegetales, aunque también mezclas de los mismos y liposomas o sus partes.

Para la aplicación oral son apropiadas especialmente los comprimidos, comprimidos recubiertos o cápsulas con talco y/o vehículos o fijadores de hidrocarburos, como por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o de papa. La aplicación también puede ser en forma líquida, como por ejemplo en forma de jarabe al que se puede agregar un edulcorante y en caso necesario, uno o varios saborizantes.

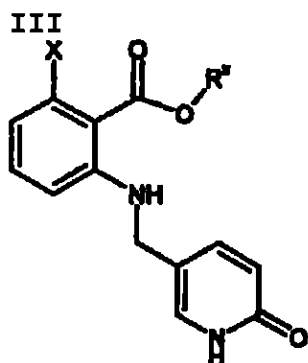
La dosis de las sustancias activas puede variar según la vía de administración, la edad y el peso del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad a tratar y otros factores similares. La dosis diaria es de 0,5-1000 mg, preferentemente 50-200 mg, pudiendo administrarse la dosis en una toma o dividida en 2 o más tomas diarias.

Las formulaciones y formas de administración que se describen más arriba también son objeto de la presente invención.

La preparación de los compuestos de la invención se lleva a cabo según métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general I se obtienen sometiendo un compuesto de la fórmula general II,



en la cual X tiene el significado indicado en la fórmula general I y R* es hidrógeno o alquilo-C₁₋₆ primeramente a una aminación reductiva, para obtener un compuesto de la fórmula



y luego se transforma en la correspondiente amida de la fórmula general I y luego se oxidan opcionalmente compuestos de la fórmula general I para obtener un compuesto de azufre. El orden de los pasos también se puede cambiar, significando R* preferentemente alquilo-C₁₋₆. Si R* es alquilo-C₁₋₆, también se puede saponificar primeramente y luego transformar en la correspondiente amida.

La aminación reductiva se lleva a cabo con aldehídos o cetonas y la transformación se realiza en presencia de un agente reductivo como p. ej. cianoborhidruro sódico en un solvente inerte apropiado como p. ej. etanol, a temperaturas de 0°C hasta el punto de ebullición del solvente. Puede resultar ventajoso adicionar ácidos tales como ácido acético

glacial. Este proceso se puede llevar a cabo como reacción en un solo recipiente. Puede resultar ventajoso aislar la amina que se forma en primer lugar y luego reducirla en un paso separado, por ejemplo con borhidruro sódico en solventes como acetonitrilo.

La formación de amida se lleva a cabo según métodos descritos en la bibliografía.

Para formar la amida se puede partir de un éster correspondiente. El éster se transforma con trimetilaluminio y la correspondiente amina en solventes tales como tolueno a temperaturas de 0°C hasta el punto de ebullición del solvente según se describe en J. Org. Chem. 1995, 8414. Si la molécula contiene dos grupos éster, se transforman ambos en la misma amida. En lugar de trimetilaluminio también se puede usar hexametildisilazida de sodio.

Para la formación de la amida también se encuentran a disposición todos los procedimientos conocidos de la química de péptidos. Por ejemplo, el correspondiente ácido puede ser transformado con la amina en solventes polares apróticos como por ejemplo, dimetilformamida por medio de un derivado de ácido activado, que se puede obtener p. ej. con hidroxibenzotriazol y una carbodiimida como por ejemplo diisopropilcarbodiimida, a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del solvente, preferentemente a 80°C. La reacción entre el ácido carboxílico y la amina también se puede lograr con reactivos de activación tales como HATU

hexafluorofosfato de N-óxido (N-dimetilamino-1H-1,2,3-triazol-[4,5-b]piridin-1-ilmetilen]-N-metilmetanamina), donde para la reacción son apropiados solventes apróticos polares como por ejemplo dimetilformamida. Es necesario agregar una base como N-metilmorfolina. La reacción se desarrolla a temperaturas de 0-100°C; preferentemente se trabaja a temperatura ambiente. Para la formación de amida también se puede usar el método que pasa por el halogenuro de ácido en el que se usa anhídrido de ácido mixto, imidazolidina o azida. No siempre se requiere una protección previa de un grupo amino adicional, p. ej. en forma de amida, aunque puede favorecer la reacción.

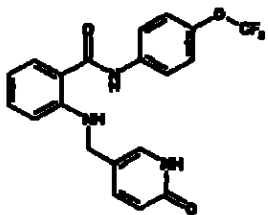
La oxidación del azufre se lleva a cabo según métodos descritos en la bibliografía. Así por ejemplo, se puede transformar el compuesto de azufre con oxidantes como ácido cloroperbenzoico en solventes como diclorometano, con lo cual se puede obtener una mezcla de sulfóxido y sulfonio. También se puede usar peróxido de hidrógeno como oxidante en solventes como por ejemplo ácido acético glacial. Asimismo es posible una oxidación con peryodato sódico en presencia de tricloruro de rutenio en solventes como acetonitrilo con tetracloruro de carbono o peryodato sódico en metanol con agua. Con el primero de estos métodos se forma principalmente sulfonio y con el segundo, sulfóxido.

Preparación de los compuestos de la invención

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los

compuestos de la invención sin limitar el alcance de los compuestos reivindicados a estos ejemplos.

Ejemplo 1



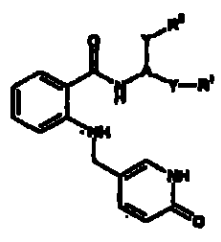
2-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amino]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida

Se disponen 441 mg (1,8mMol) ácido 2-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amino]-benzoico en 12ml cloruro de metileno con exclusión de humedad y bajo argón y se mezclan sucesivamente con 456mg (4,5mMol) N-metilmorfolina y 336mg 4-trifluorometoxianilina y 822mg (2,16mMol) HATU hexafluorofosfato del N-óxido de (N-dimetilamino-1H-1,2,3 triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetilen)-N-metilmetanaminio y se agita 2,5 h a temperatura ambiente. El ácido se disuelve. A continuación se calienta 1,5h a 100°C de temperatura del baño. Primeramente precipita un producto que luego vuelve a disolverse. Se concentra al vacío y el residuo se reparte entre solución diluida de bicarbonato de sodio acetato de etilo.

La fase orgánica se lava, se seca, se filtra y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre 10g gel de sílice (Isolute, flash, Si) con una gradiente de CH₂Cl₂

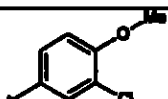
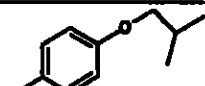
a CH₂Cl₂:MeOH=9:1 como eluyente y se obtiene 414mg de un producto que se agita con cloruro de metileno:diisopropiléter = 5:1 y que después de absorbido da 364mg (50,1% del valor teórico) de 2-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amino]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida de punto de fusión 189,2 °C.

Con un procedimiento análogo se preparan igualmente:



Ejemplo		Peso Molecular	Punto de fusión (°C) o Pico molecular m/e
1.1		349,39	150,6
1.2		377,44	Resina
1.3		363,42	172,2
1.4		405,50	159
1.5		417,39	

1.6		335,36	
1.7		403,36	
1.8		419,43	
1.9		419,43	
1.10		393,44	111,2
1.11		417,39	191
1.12		385,37	178,8
1.13		379,41	
1.14		385,37	
1.15		385,37	110,6
1.16		349,39	
1.17		377,44	
1.18		431,42	
1.19		467,40	
1.20		485,39	
1.21		513,44	

1.22		383,84	
1.23		391,30	

Preparación de los materiales de partida:

Ácido 2-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amino]-benzoico

a.) Éster metílico del ácido 2-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amino]-benzoico

Se mezclan 4,53g (30mMol) éster metílico del ácido antranílico en 209ml metanol con 2,09ml ácido acético glacial y 5,76g (42mMol) 2-piridon-5-carbaldehído y se agitan bajo argón y con exclusión de humedad durante 24h a temperatura ambiente. Se mezcla luego, por porciones, con 2,64g (42mMol) cianobohidruro sódico y se agita 3 días a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta secar y se toma con 150ml solución diluida de bicarbonato de sodio, se agita hasta unir y se absorbe. Como residuo se obtienen 4,75g (61% del valor teórico) de éster metílico del ácido 2-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amino]-benzoico.

b.) Ácido 2-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amino]-benzoico

Se mezclan 3,5g (12,7mMol) éster metílico del ácido 2-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amino]-benzoico en 15ml dimetilformamida con 30ml lejía de sosa 6N y se agitan 1,5h a temperatura ambiente. Luego se mezcla con ca. 50ml ácido clorhídrico 4N enfriando con hielo, se absorbe el

precipitado y se lava con agua. Se obtienen 3,1 g, que se toman con 29,3ml lejía de sosa 1N y 142ml etanol y se calientan 1,5h a 120°C de temperatura del baño. Luego se retira el etanol al vacío, se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se absorbe el producto precipitado y se seca bien. Se obtienen 2,9g (93,5% del valor teórico) de ácido 2-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amino]-benzoico.

Soluciones necesarias para los ensayos

Soluciones madre

Solución madre A: 3mM ATP en agua pH 7,0 (-70°C)

Solución madre B: g-33P-ATP 1mCi/ 100µl

Solución madre C: poli-(Glu4Tyr)10 mg/ ml en agua

Solución para diluciones

Solvente de sustrato: 10mM DTT, 10 mM cloruro de manganeso, 100 mM cloruro de magnesio

Solución de enzimas: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM óxido de vanadio sódico

Ejemplo de aplicación 1

Inhibición de la actividad de la quínasa KDR y FLT-1 en presencia de los compuestos de la invención

En una bandeja en punta para microtitulado (sin fijación de proteína) se colocan 10 µl mezcla de sustrato (10µl Vol ATP solución madre A) + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl de la solución madre B) + 30µl solución madre C poli-(Glu4Tyr) + 1,21 ml solvente para sustrato), 10 µl solución de sustancia inhibidora (sustancias corresp. a las

diluciones, 3% DMSO en solvente para sustrato como control) y 10 μ l solución de enzimas (11,25 μ g solución madre de enzimas (quinasa KDR o FLT-1 o FLT-4) a 4°C (diluido en 1,25ml solución de enzimas). Se mezcla prolijamente y se incuba 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se agregan 10 μ l solución stop (250mM EDTA, pH 7,0), se mezcla y se transfieren 10 μ l de la solución a un filtro de fosfocelulosa P81. A continuación, se lava varias veces en ácido fosfórico 0,1M. El papel de filtro se seca, se recubre con Meltilex y se mide en el contador Microbeta.

Los valores IC50 se determinan a partir de la concentración de inhibidor que es necesaria para inhibir la presencia de fosfato, a partir de la presencia no inhibida al 50%, después de descontar el valor ciego (reacción detenida con EDTA).

Ejemplo de aplicación 2

Inhibición del citocromo P450

La inhibición del citocromo P450 se realizó según la publicación de Crespi et al. (Anal. Biochem., 248, 188-190 (1997)) usando isoenzima (3A4) de citocromo P 450 humano expresado en células de insectos / baculovirus.

Los resultados de la inhibición IC50 de la quinasa en nM, y la inhibición de la isoenzima Cyt P 3A4 (IC50, nM) del citocromo P-450 se han volcado en la siguiente tabla:

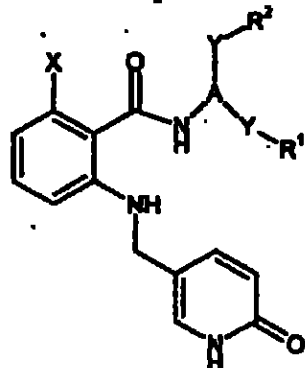
SI

Ejemplo Nr.	VEGFR II (KDR)	Inhibición de la Cyp
Ej. 38 de la	180	4600
Ej. 5 de la WO	25	1500
Ejemplo 1.0	56	5600
Ejemplo 1.5	59	11.000

Los resultados demuestran claramente el efecto superior de los compuestos de la invención con respecto a los compuestos conocidos.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I



CARACTERIZADOS PORQUE

A es arilo o heteroarilo,

X es hidrógeno o flúor,

R¹ y R² son independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₁₂, alcoxi-C₁-C₁₂, alquileno-C₁-C₁₀, halo-alquilo-C₁-C₁₀, cicloalquilo-C₁-C₁₀ o halo-cicloalquilo-C₁-C₁₀ y

Y es una unión o es oxígeno o es el grupo -S-, -S(O)- o -SO₂

y sus isómeros, enantiómeros, diastereómeros y sales

2. Compuestos de la fórmula general I, según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS PORQUE

A es un fenilo o piridilo,

X es hidrógeno o flúor,

R¹ y R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₁₂, alcoxi-C₁-C₁₂, alquileno-C₁-C₁₀, halo-alquilo-C₁-C₁₀, cicloalquilo-C₁₋₁₀ o halo-cicloalquilo-C₃.

10 y

Y es una unión o es un oxígeno o es el grupo -S-. -S(O)- o -SO₂- y sus isómeros, enantiómeros, diastereómeros y sales.

3. Compuestos de la fórmula general I, según las reivindicaciones 1 y 2, CARACTERIZADOS PORQUE

A es un fenilo,

X es hidrógeno o flúor,

R¹ y R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₁₂, alcoxi-C₁-C₁₂, alquilenos-C₁-C₁₀, halo-alquilo-C₁-C₁₀, cicloalquilo-C₃-₁₀ o halo-cicloalquilo-C₃-₁₀ y

Y es una unión o es un oxígeno o es el grupo -S-. -S(O)- o -SO₂- y sus isómeros, enantiómeros, diastereómeros y sales.

4. Compuestos de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 3 CARACTERIZADOS PORQUE

A es un fenilo,

X es hidrógeno,

R¹ y R² son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₁₂, alcoxi-C₁-C₁₂, alquilenos-C₁-C₁₀, halo-alquilo-C₁-C₁₀, cicloalquilo-C₃-₁₀ o halo-cicloalquilo-C₃-₁₀ y

Y es una unión o es un oxígeno o es el grupo -S-. -S(O)- o -SO₂- y sus isómeros, enantiómeros, diastereómeros y sales.

5. Medicamento CARACTERIZADO PORQUE comprende por lo menos

un compuesto de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Medicamento según la reivindicación 5 CARACTERIZADO PORQUE es para usar en casos de crecimiento o metástasis de tumores, psoriasis, sarcoma de Kaposi, restenosis, como p. ej. restenosis inducida por stent, endometriosis, enfermedad de Crohn, mal de Hodgkins, leucemia, artritis, tal como artritis reumatoide, hemangioma, angiofibroma, enfermedades oftálmicas tales como retinopatía diabética, glaucoma neovascular, enfermedades renales como glomeronefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes microangiopáticos trómbicos, rechazos de transplantes y glomerulopatía, enfermedades fibróticas como cirrosis hepática, enfermedades proliferativas de células mesangiales, arterioesclerosis, lesiones del tejido nervioso para inhibir la reoclusión de vasos después de tratamiento con catéter de balón hinchable, en casos de prótesis vasculares o después de colocar dispositivos mecánicos para mantener abiertos los vasos, como p. ej. stents, como inmunosupresor, para la curación de heridas sin cicatriz, para lentigo senil y dermatitis de contacto. —

7. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 4 y medicamento, según las reivindicaciones 5 y 6 CARACTERIZADOS PORQUE contienen formulaciones y vehículos apropiados.

8. Uso de los compuestos de la fórmula 1, según las reivindicaciones 1 a 4 CARACTERIZADOS PORQUE se usan como inhibidor de las tirosinquinasa KDR, FLT-1 y FLT-4.

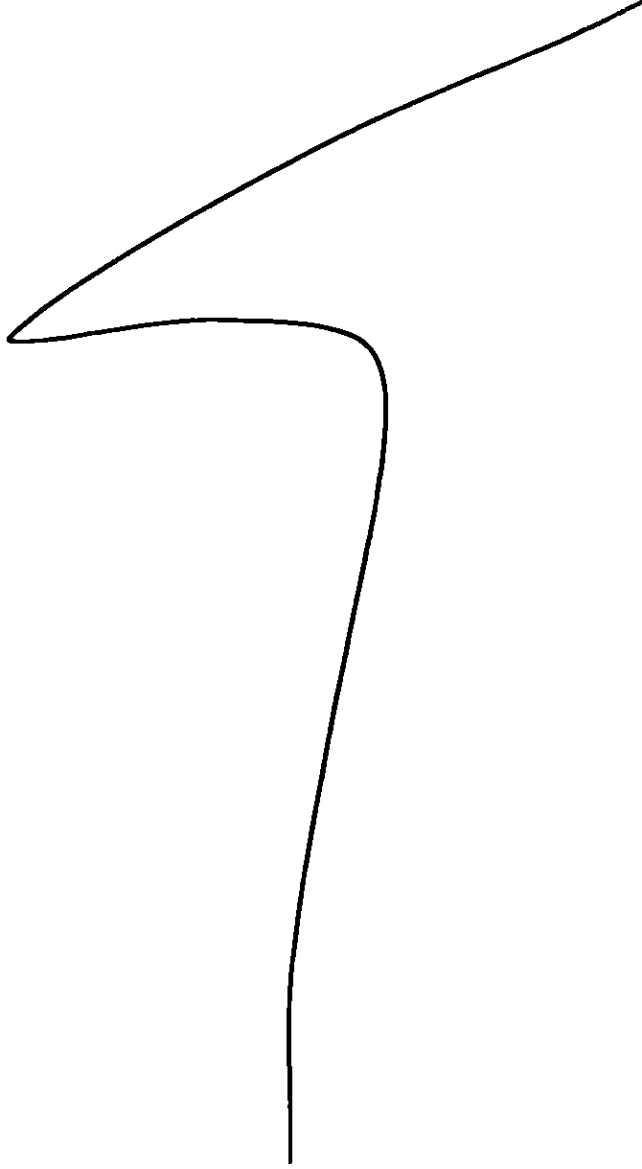
26 SS

9. Uso de los compuestos de la fórmula general 1, según las reivindicaciones 1 a 4 CARACTERIZADO PORQUE es en forma de preparados farmacéuticos para la aplicación enteral, parenteral u oral.

10. Uso de los compuestos de la fórmula 1, según las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO PORQUE es para casos de crecimiento o metástasis de tumores, psoriasis, sarcoma de Kaposi, restenosis, como p. ej. restenosis inducida por stent, endometriosis, enfermedad de Crohn, mal de Hodgkins, leucemia, artritis, tal como artritis reumatoide, hemangioma, angiofibroma, enfermedades oftálmicas tales como retinopatía diabética, glaucoma neovascular, enfermedades renales como glomeronefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes microangiopáticos trombóticos, rechazos de transplantes y glomerulopatía, enfermedades fibróticas como cirrosis hepática, enfermedades proliferativas de células mesangiales, arterioesclerosis, lesiones del tejido nervioso para inhibir la reoclusión de vasos después de tratamiento con catéter de balón hinchable, en casos de prótesis vasculares o después de colocar dispositivos mecánicos para mantener abiertos los vasos, como p. ej. stents, como inmunosupresor, para la curación de heridas sin cicatriz, para léntigo senil y dermatitis de contacto.

11. Uso de los compuestos de la fórmula general I, según las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO PORQUE es como

inhibidores de VEGFR quinasa 3 de la linfangiogénesis.



RESUMEN

Se revelan nuevas antranilamidopiridonas que inhiben VEGFR-2 y VEGFR-3 seleccionadas y su uso como medicamento para el tratamiento de enfermedades originadas por angiogénesis persistente.



58

**hcTRATAD DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

Remitente: EL ORGANISMO ENCARGADO DEL
EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

A SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT <i>Patentabteilung</i> <i>Müllerstrasse 178</i> <i>13342 Berlin</i> <i>Alemania</i>	PCT NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (regla PCT Nº 71.1)	
	Fecha de envío (día/mes/año) 28.08.2005	
Referencia del Solicitante o Agente 53102AWO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Referencia Internacional PCT/EP 2004/008238	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 08.08.2004	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 13.08.2003
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

- Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el Informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, eventualmente, con los anexos correspondientes.
- Una copia del informe – eventualmente con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.
- A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.
- RECORDATORIO**

 Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

 Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud Internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

 Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

 El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada " (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de las reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Oficina de Patentes Europeas – Glitschiner Str. 103 D-10858 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Funcionario Apoderado HALBARTSCHLAGER, M Tel: +49 30 25901 - 714
--	---

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

Referencia del Solicitante o Agente	PROCEDER		Ver formulario PCT/IPEA416)
53102AWO			
Referencia Internacional	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)	
PCT/EP 2004/006236	09.06.2004	13.06.2003	
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP			
C07d213/84, A81K31/4412, A81P17/06, A81P18/02, A81P35/00			
Solicitante			
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT			

1. Este informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 38.

2. Este INFORME comprende, en total, 7 hojas, incluida esta carátula.

3. Además, este informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:

a. ☐ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total hojas; aquí se trata de:

☐ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos de PCT).

☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.

b. ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) i> en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 602 de las normas administrativas).

1. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

☒ Campo N° I Fundamento del informe

☐ Campo N° II Prioridad

☒ Campo N° III No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

☐ Campo N° IV Falta de uniformidad de la invención

☒ Campo N° V Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.

☒ Campo N° VI Documentos específicos expuestos

☐ Campo N° VII Carencias específicas de la solicitud internacional

☐ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud	Fecha de confección de este informe
18.10.2004	26.08.2005
Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional	Funcionario Apoderado
Oficina de Patentes Europea – Gilchiner Str. 03 D-10868 Berlin Tel.: +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Hass, C Tel: +49 30 25901 -

Campo N° I Fundamento del Informe

1. Con respecto al idioma, el Informe está basado sobre la solicitud Internacional, en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.
 - ☐ El Informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción presentada a los siguientes efectos:
 - ☐ búsqueda Internacional (según reglas 12.3 y 23.1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según regla 55.2 y 55.3)
 2. Desde el punto de vista de los componentes de la Solicitud Internacional, el Informe se basa en *(las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este Informe y no se adjuntan)*:

Descripción, páginas

1 – 19 en la versión presentado originalmente.

Reivindicaciones, N°

1 – 11 en la versión presentado originalmente.

 - ☐ un protocolo de secuencias y/o algunas tablas que correspondan – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional.
 3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
 - ☐ Protocolo de secuencias *(especificar)*:
 - ☐ Eventuales tablas pertenecientes al protocolo de secuencias *(especificar)*:
 4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)).
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
 - ☐ Protocolo de secuencias *(especificar)*:
 - ☐ Eventuales tablas pertenecientes al protocolo de secuencias *(especificar)*:
- * Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada".

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Referencia Internacional
PCT/EP 2004/006236

Campo Nº III **No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad Industrial**

Las siguientes partes de la solicitud no fueron examinadas acerca de si la invención reivindicada es considerada como novedosa, descansa en actividad inventiva (no obvio) o es aplicable industrialmente.

- ☐ La solicitud internacional completa
- ☒ Reivindicaciones 8 – 11 (con respecto a aplicabilidad industrial)

Fundamento:

- ☐ toda la solicitud internacional o las reivindicaciones Nº mencionadas anteriormente se refieren al objeto siguiente, para el cual no es necesario efectuar un Examen preliminar internacional (especificar):
- ☐ la descripción, las reivindicaciones o las ilustraciones (se ruega especificar detalladamente) o las reivindicaciones Nº mencionadas anteriormente son tan poco claras que no se pudo realizar ningún peritaje coherente (especificar):
- ☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones Nº mencionadas anteriormente están tan poco apoyadas por la descripción que no se pudo realizar ningún peritaje coherente (especificar):
- ☒ no se realizó ningún Informe de Búsqueda Internacional para la solicitud completa o para las reivindicaciones 8 – 11 indicadas anteriormente (con respecto a la aplicabilidad industrial).
- ☐ el protocolo de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no se corresponde en el anexo C con el standard prescripto en las normas administrativas, porque
- la forma escrita ☐ no fue presentada
- ☐ no se corresponde con el standard
- la forma legible por computadora ☐ no fue presentada
- ☐ no se corresponde con el standard
- ☐ Las tablas del protocolo de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, en tanto existan solo en forma legible por computadora, no se corresponden en el anexo Cbis con los requisitos técnicos prescritos en las normas administrativas
- ☐ Para otras indicaciones, ver hoja adjunta

Campo Nº V Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad Industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución

1. Resolución
- | | | | |
|-------------------------------|----|-------------------|--------|
| Novedad (N) | Sí | Reivindicaciones: | - |
| | No | Reivindicaciones: | 1 – 11 |
| Actividad inventiva (IS) | Sí | Reivindicaciones: | - |
| | No | Reivindicaciones: | 1 – 11 |
| Aplicabilidad Industrial (IA) | Sí | Reivindicaciones: | 1 – 7 |
| | No | Reivindicaciones: | - |
2. Documentos y aclaraciones:
- ver hoja adjunta

Campo Nº VI Documentos específicos expuestos

1. Documentos específicos publicados (regla 70.10)
- y/o
2. revelaciones no escritas (regla 70.8)
- ver hoja adjunta

Con respecto al punto III

No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 8 – 11 se refieren a un objeto que, según criterio de este organismo, cae dentro de la regla 67.1(iv). Por este motivo no se elabora dictamen acerca de la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (artículo PCT 34(4) a) (i)).

Con respecto al punto V

Resolución fundada con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinados a apoyar esta resolución

V.1 Documentos citados

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 03/040102 A (NOVARTIS PHARMA GMBH; MANLEY PAUL WILLIAM (CH); NOVARTIS AG (CH)) 15 de mayo de 2003 (2003.05.15)
- D2: WO 00/27819 A (MANLEY PAUL WILLIAM; NOVARTIS AKTIENGESSELLSCHAFT (CH); BRUEGGEN JOSE) 18 de mayo de 2000 (2000.05.18)
- D3: DE 100 23 486 C (SCHERING AG) 14 de marzo de 2002 (2002.04.14)
- D4: WO 02/090352 A (SCHERING AG; ERNST ALEXANDER (DE); HABEREY MARTIN (DE); HUTH ANDREAS) 14 de noviembre de 2002 (2002.11.14)
- D5: WO 00/27820 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH; HOFFMANN FRANCESCO (CH); MANLEY PAUL WIL) 18 de mayo de 2000 (2000.05.18)

Las referencias indicadas valen para todo el proxeso examinador.

V.2 Novedad

V.2.1 El objeto de todas las reivindicaciones no es novedoso, ver D1, D2 y D3 en relación con los pasajes relevantes indicados en el informe de búsqueda internacional. En estos documentos no solo están anticipados compuestos individuales que caen bajo la fórmula (I) de la reivindicación 1 (y que también lesionan la novedad en las reivindicaciones 2 a 4), si no también su empleo farmacéutico, que se corresponde con el aquí reivindicado.

V.2.2 Por ello, como consecuencia de las revelaciones de D1, D2 y D3, no se puede reconocer novedad a las reivindicaciones 1 – 11.

V.2.3 Los compuestos con estructura similar revelados en los documentos D4 y D5 se diferencian de los compuestos reivindicados aquí, en primer lugar, porque no comprenden un sustituyente oxo (o hidróxido tautómero) en el anillo piridínico.

V.3 Actividad inventiva

V.3.1 A las partes restantes de las reivindicaciones no alcanzadas explícitamente como tales a la novedad por las revelaciones del estado de la técnica no se les puede reconocer actividad inventiva, dado que mediante el estado de la técnica se resuelve evidentemente el mismo problema que con la presente solicitud. Los ensayos comparativos expuestos en la página 19 de la descripción no son relevantes: el ejemplo 38 de la WO 00/27820 (D5) no representa estructuralmente el estado de la técnica más cercano, y el ejemplo 5 de la WO 03/040102 (D1) lesiona la novedad para la reivindicación 1, dado que comprende a la misma (puesto que Y también puede representar un enlace). Los ensayos muestran solamente que también distintos compuestos, comprendidos todos en la fórmula reivindicada, pueden presentar diferencias cuantitativas considerables con respecto a los valores de actividad.

No se puede evaluar, en comparación con el estado de la técnica, si el objetivo expuesto en la página 2, renglones 18 – 20 (poner a disposición compuestos más tolerables o que no presenten efectos colaterales) pudo ser resuelto, debido a la falta de comparaciones cuantitativas de compuestos acordes con la solicitud con compuestos estructuralmente similares del estado de la técnica (con respecto a los cuales los compuestos reivindicados deben ser completamente novedosos). Por ello, no existe ningún atributo técnico al que se pueda apelar como base para el reconocimiento de actividad inventiva del posiblemente nuevo objeto restante de la solicitud.

V.3.2 Por ello, para el objeto de las reivindicaciones 1 – 11 no se puede reconocer la existencia de actividad inventiva.

V.4 Aplicabilidad Industrial

V.4.1 El objeto de las reivindicaciones 1 – 7 es aplicable industrialmente.

V.4.2 Para evaluar la cuestión de si los objetos de las presentes reivindicaciones 1 – 7 son aplicables industrialmente, no existen criterios uniformes en los países signatarios de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPA, por ejemplo, reconoce como aplicable industrialmente el objeto de reivindicaciones orientado hacia la aplicación medicinal de un compuesto; pero se pueden permitir reivindicaciones orientadas hacia un primer empleo de un compuesto conocido y el empleo de tal compuesto en la elaboración de un medicamento para un nuevo empleo medicinal.

Con respecto al punto VI
Documentos específicos expuestos

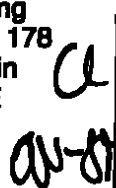
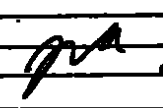
Documentos específicos publicados

Solicitud N° Patente N°	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicada) (día/mes/año)
DE 10228090 A	15.01.2004	19.08.2002	-

Este documento fue publicado luego de la fecha de prioridad pero antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Podría ser relevante para el EPA durante la fase regional.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:	
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Patentabteilung Müllerstrasse 178 D-13353 Berlin ALLEMAGNE	
	Patente 28. AUG. 2005 Frist: 

43 PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
BERICHTS ZUR PATENTIERBARKEIT
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr) 26.08.2005

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53102AWO		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/006236	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09.06.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13.06.2003	
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT			

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der Internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der Internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die Internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der Internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - Gilchiner Str. 103 D-10858 Berlin Tel. +49 30 25801 - 0 Fax: +49 30 25801 - 840	Bevollmächtigter Bediensteter HALBARTSCHLAGER, M Tel. +49 30 25801-714 
--	---

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53102AWO	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/006236	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09.06.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13.06.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D213B4, A61K31A412, A61P17D6, A61P19D2, A61P35D0		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		
1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. 3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen a. ☐ (an den Anmelder und das internationale Büro gesandt) insgesamt Blätter; dabei handelt es sich um ☐ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften). ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. b. ☐ (nur an das internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).		
4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids ☐ Feld Nr. II Priorität ☒ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung ☒ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 18.10.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 26.08.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - Glitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Bevollmächtigter Bediensteter Hass, C Tel. +49 30 25901-	



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006236

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ Internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*.

Beschreibung, Seiten

1-19 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-11 In der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006236

Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
- ☒ Ansprüche Nr. 8-11 (im Hinblick auf gewerbliche Anwendbarkeit)

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 8-11 (im Hinblick auf gewerbliche Anwendbarkeit) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
- ☐ Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil

die schriftliche Form	☐ nicht eingereicht wurde.
	☐ nicht dem Standard entspricht.
die computerlesbare Form	☐ nicht eingereicht wurde.
	☐ nicht dem Standard entspricht.
- ☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerlesbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.
- ☐ siehe Beiblatt für weitere Angaben.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006236

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche - |
| | Nein: Ansprüche 1-11 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche - |
| | Nein: Ansprüche 1-11 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-7 |
| | Nein: Ansprüche: - |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):**siehe Beiblatt**

Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)**siehe Beiblatt**

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die Ansprüche 8-11 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

V.1 Zitierte Dokumente

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 03/040102 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ; MANLEY PAUL WILLIAM (CH); NOVARTIS AG (CH)) 15. Mai 2003 (2003-05-15)
- D2: WO 00/27819 A (MANLEY PAUL WILLIAM ; NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT (CH); BRUEGGEN JOSE) 18. Mai 2000 (2000-05-18)
- D3: DE 100 23 486 C (SCHERING AG) 14. März 2002 (2002-03-14)
- D4: WO 02/090352 A (SCHERING AG ; ERNST ALEXANDER (DE); HABEREY MARTIN (DE); HUTH ANDREAS) 14. November 2002 (2002-11-14)
- D5: WO 00/27820 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; HOFMANN FRANCESCO (CH); MANLEY PAUL WIL) 18. Mai 2000 (2000-05-18)

Die angegebenen Bezeichnungen gelten für das gesamte Prüfungsverfahren.

V.2 Neuheit

V.2.1 Der Gegenstand aller vorliegenden Ansprüche ist nicht neu, siehe D1, D2 und D3 in Zusammenhang mit den im internationalen Recherchenbericht angegebenen relevanten Passagen. In diesen Dokumenten sind nicht nur Einzelverbindungen vorweggenommen, die unter die Formel (I) des Anspruchs 1 fallen (und auch für die

71

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006236

Ansprüche 2 bis 4 neuheitsschädlich sind), sondern auch ihre pharmazeutische Verwendung, die der hier beanspruchten entspricht.

V.2.2 Daher kann den Ansprüchen 1-11 aufgrund der Offenbarungen von D1, D2 und D3 Neuheit nicht zuerkannt werden.

V.2.3 Die in den Dokumenten D4 und D5 offenbarten strukturähnlichen Verbindungen unterscheiden sich von den hier beanspruchten Verbindungen in erster Linie dadurch, daß sie keine Oxo- (oder tautomere Hydroxy-)Substituenten am Pyridinring enthalten.

V.3 Erfinderische Tätigkeit

V.3.1 Die noch verbliebenen Teile der Ansprüche, die nicht explizit neuheitsschädlich von den Offenbarungen des Standes der Technik getroffen sind, kann keine erfinderische Tätigkeit zuerkannt werden, da durch den Stand der Technik offenbar dieselbe Aufgabe gelöst wird wie durch die vorliegende Anmeldung. Die auf Seite 19 der Beschreibung aufgeführten Vergleichsversuche sind nicht relevant: Das Beispiel 38 aus der WO 00/27820 (D5) stellt nicht den strukturell nächsten Stand der Technik dar, und das Beispiel 5 aus der WO 03/040102 (D1) ist neuheitsschädlich für den Anspruch 1, da es von ihm umfaßt ist (denn Y kann auch für eine Bindung stehen). Die Versuche zeigen lediglich, daß auch verschiedene Verbindungen, die alle von der beanspruchten Formel umfaßt werden, beträchtliche quantitative Unterschiede bezüglich der Aktivitätswerte aufweisen können. Ob die auf Seite 2, Zeilen 18-20 formulierte Aufgabe (Bereitstellung besser verträglicher bzw. keine unerwünschten Nebenwirkungen aufweisender Verbindungen) im Vergleich zum nächsten Stand der Technik gelöst wurde, kann mangels quantitativer Vergleiche neuer anmeldungsgemäßer Verbindungen mit den strukturnächsten Verbindungen des Standes der Technik (gegen die natürlich die beanspruchten Verbindungen als Ganzes neu sein müssen) nicht beurteilt werden. Es gibt daher kein technisches Merkmal, das für den möglicherweise noch verbliebenen neuen Gegenstand der Anmeldung als Basis zur Anerkennung erfinderischer Tätigkeit herangezogen werden könnte.

V.3.2 Daher kann für den Gegenstand der Ansprüche 1-11 das Vorliegen erfinderischer Tätigkeit nicht anerkannt werden.

FE
72

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006236

V.4 Gewerbliche Anwendbarkeit

V.4.1 Der Gegenstand der Ansprüche 1-7 ist gewerblich anwendbar.

V.4.2 Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 8-11 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
DE 10228090 A	15.01.2004	19.06.2002	-

Dieses Dokument wurde nach dem Prioritätsdatum, aber vor dem Anmeldedatum der vorliegenden Anmeldung veröffentlicht. Es könnte während der regionalen Phase vor dem EPA relevant werden.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente 53102AWOM1X	PROCEDER Ver notificación del envío del informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5.	
Referencia internacional PCT/EP 2004/006238	Fecha de presentación internacional 09.06.2004	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 13.06.2003
*Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, se envió al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este Informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 8 hojas.

- ☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este Informe

1. Fundamentos del Informe

- a. Con respecto al idioma, la búsqueda Internacional, en tanto no se indique otra cosa en este punto, fue llevada a cabo en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

- ☐ La búsqueda Internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b)).

- b. Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1

2. ☒ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ Escasa uniformidad de la invención (ver campo III).

4. Con respecto al título de la invención,

- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

- ☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al resumen,

- ☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

- ☒ el texto fue establecido por el organismo de acuerdo con la regla 38.2 b) de la versión indicada en el campo III. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

- a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las Ilustraciones: figura N° 1 .

- ☐ sugerida el solicitante.

- ☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

- ☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

- b. ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

Campo II: Observaciones porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

- 1. ☒ Reivindicaciones Nº: 8 - 11
a pesar de que las reivindicaciones 8 – 11 se refieren a un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda fue llevada a cabo y se basó sobre los efectos indicados del compuesto/composición.
- 2. ☐ Reivindicaciones Nº:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplan con los requisitos prescritos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:
- 3. ☐ Reivindicaciones Nº:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en conformidad con la segunda y la tercera frase de la regla 8.4(a).

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

- 1. ☐ Como todas las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
- 2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.
- 3. ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para las cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones Nº:
- 4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones Nº:

Observaciones sobre protestas

- ☐ Las tasas adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante
- ☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por ninguna protesta.

Campo IV: Texto del resumen (continuación del punto 5 de la hoja 1)

Se revela una selección de entrenamidoptridonas inhibidoras de VEGFR-2 y VEGFR-3 y su empleo como medicamento para el tratamiento de enfermedades provocadas por angiogénesis patológica.

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 2004/006236
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
IPK7 C07d213/64 A61K31/4412 A61P17/06 A61P19/02 A61P35/00		
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) IPK 7 C07D		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
X	WO 03/040102 A (NOVARTIS PHARMA GMBH; MANLEY PAUL WILLIAM (CH); NOVARTIS AG (CH)) 15 de mayo de 2003 (2003.05.15) mencionada en la solicitud página 2, renglón 16 – renglón 23 página 5, renglón 20 – página 8 – renglón 17 página 9, renglón 9 – página 11 – renglón 11 página 16, renglón 26 – página 17 – renglón 16 reivindicaciones; ejemplos 5, 6	1 - 11
X	WO 00/27819 A (MANLEY PAUL WILLIAM; NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT (CH); BRUEGGEN JOSE) 18 de mayo de 2000 (2000.05.18) página 26 – página 27; reivindicaciones ejemplos 5.2, 5.17, 6.2	1 - 11

---//---		
☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C		☒ Ver familia de patentes en el anexo
"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones que definen el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa	"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista	"Z" publicación que es miembro de la misma familia
"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)		
"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones		
"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada		
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 23 de septiembre de 2004		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 04.10.2004
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 881 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario Apoderado Hess, C

76

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2004/006236

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº
X	DE 100 23 486 C (SCHERING AG) 14 de marzo de 2002 (2002.04.14) párrafo 0010 – párrafo 0018; reivindicaciones ejemplo 4	1 – 11
A	WO 02/090352 A (SCHERING AG; ERNST ALEXANDER (DE); HABEREY MARTIN (DE); HUTH ANDREAS) 14 de noviembre de 2002 (2002.11.14) resumen; reivindicaciones; ejemplos	1 – 11
A	WO 00/27820 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH; HOFFMANN FRANCESCO (CH); MANLEY PAUL WIL) 18 de mayo de 2000 (2000.05.18) mencionada en la solicitud resumen; reivindicaciones; ejemplos	1 – 11
P, X	DE 102 28 090 A (SCHERING AG) 15 de enero de 2004 (2004.01.15) reivindicaciones; ejemplos 1.0 – 1.8	1 – 11
A		

77

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL						Referencia Internacional
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes						PCT/EP 2004/006236
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación		Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO	03040102	a	15.05.2003	BR	0213970 A	31.08.2004
				CA	2463968 A1	15.05.2003
				WO	03040102 A1	15.05.2003
				EP	1446382 A1	18.08.2004
WO	0027819	A	18.05.2000	DE	19910396 A1	07.09.2000
				AU	771180 B2	18.03.2004
				AU	1045400 A	29.05.2000
				BG	105588 A	30.04.2002
				BR	9915553 A	14.08.2001
				CA	2350208 A1	18.05.2000
				CN	1325384 T	05.12.2001
				CZ	20011631 A3	17.10.2001
				EA	4701 B1	24.06.2004
				EE	200100258 A	16.12.2002
				WO	0027819 A2	18.05.2000
				EP	1129074 A2	05.09.2001
				HR	20010402 A2	31.10.2003
				HU	0104425 A2	28.03.2002
				JP	2002529452 T	10.09.2002
				NO	20012245 A	10.07.2001
				NZ	511413 A	30.01.2004
				PL	348349 A1	20.05.2002
				SK	6072001 A3	07.01.2002
				TR	200101307 T2	21.05.2002
				AU	758230 B2	20.03.2003
				AU	1381100 A	29.05.2000
				BR	9915210 A	24.07.2001
				CA	2346898 A1	18.05.2000
				CN	1331680 T	16.01.2002
				CZ	20011615 A3	15.08.2001
				WO	0027820 A1	18.05.2000
				EP	1129075 A1	05.09.2001
				HU	0104188 A2	28.03.2002
				ID	30181 A	08.11.2001
				JP	2002529453 T	10.09.2002
				NO	20011894 A	04.07.2001
				NZ	511339 A	25.07.2003
				PL	347589 A1	08.04.2002
				SK	6282001 A3	11.09.2001
				TR	200101237 T2	21.08.2001
				US	2003064992 A1	03.04.2003
				US	2002019414 A1	14.02.2002
				ZA	200103290 A	23.01.2003
				ZA	200104673 A	09.09.2002
DE	10023486	C	14.03.2002	DE	10023486 C1	14.03.2002
				AT	258174 T	15.02.2004
				AU	7400101 A	20.11.2001
				BG	107261 A	30.06.2003
				BR	0110621 A	25.03.2003
				CA	2407852 A1	15.11.2001
				CN	1427837 T	02.07.2003
				CZ	20023677 A3	1.02.2003
				DE	50101364 D1	26.02.2004
				DK	1280799 T3	10.05.2004
				EE	200200625 A	15.04.2004
				WO	0185719 A1	15.11.2001

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL				Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes				PCT/EP 2004/006236	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación	
DE 10023486 C		EP	1280799 A1	05.02.2003	
		HU	0301954 A2	29.09.2003	
		JP	2003532725 T	05.11.2003	
		WO	20025358 A	08.11.2002	
		PT	1280799 T	30.06.2004	
		SK	15882002 A3	05.08.2003	
		US	2004102441 A1	27.05.2004	
		ZA	200209896 A	05.03.2004	
WO 02090352 A	14.11.2002	DE	10123574 A1	28.11.2002	
		DE	10125294 A1	21.11.2002	
		DE	10164590 A1	10.07.2003	
		BR	0209485 A	06.07.2004	
		CA	2453223 A1	14.11.2002	
		WO	02090352 A2	14.11.2002	
		EP	1392680 A2	03.03.2004	
WO 0027820 A	18.05.2000	AU	771180 B2	18.03.2004	
		AU	1045400 A	29.05.2000	
		AU	758230 B2	20.03.2003	
		AU	1381100 A	29.05.200	
		BG	105588 A	30.04.2002	
		BR	9915210 A	24.07.2001	
		BR	9915553 A	14.08.2001	
		CA	2346898 A1	18.05.2000	
		CA	2350208 A1	18.05.2000	
		CN	1325384 T	05.12.2001	
		CN	1331680 T	18.01.2002	
		CZ	20011615 A3	15.08.2001	
		CZ	20011631 A3	17.10.2001	
		EA	4701 B1	24.06.2004	
		EE	200100258 A	16.12.2002	
		WO	0027819 A2	18.05.2000	
		WO	0027820 A1	18.05.2000	
		EP	1129074 A2	05.09.2001	
		EP	0029075 A1	05.09.2001	
		HR	20010402 A2	31.10.2003	
		HU	0104188 A2	28.03.2002	
		HU	0104425 A2	28.03.2002	
		ID	30181 A	08.11.2001	
		JP	2002529452 T	10.09.2002	
		JP	2002529453 T	10.09.2002	
		NO	20011894 A	04.07.2001	
		NO	20012245 A	10.07.2001	
		NZ	511339 A	25.07.2003	
		NZ	511413 A	30.01.2004	
		PL	347580 A1	08.04.2002	
		PL	348349 A1	20.05.2002	
		SK	6072001 A3	07.01.2002	
		SK	6282001 A3	11.09.2001	
		TR	200101237 T2	21.08.2001	
		TR	200101307 T2	21.05.2002	
		US	2003084992 A1	03.04.2003	
		US	2002019414 A1	14.03.2002	
		ZA	200103290 A	23.01.2003	
		ZA	200104673 A	09.09.2002	

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes				Referencia Internacional <i>PCT/EP 2004/006236</i>	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda		Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
<i>DE 10228090 A</i>		<i>15.01.2004</i>	<i>DE 10228090 A1</i>		<i>15.01.2004</i>
			<i>US 2004039019 A1</i>		<i>26.02.2004</i>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53102AWOM1XX	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/006236	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/06/2004	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/06/2003
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 8 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz siehe Feld Nr. 1.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld II).3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

- a. Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

- b. ☐ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

Feld Nr. IV Wortlaut der Zusammenfassung (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Es werden ausgewählte VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorische Anthranylamidpyridone und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden, offenbart.

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 8-11
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 8-11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP2004/006236

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03040102	A	15-05-2003	BR	0213970 A	31-08-2004
			CA	2463968 A1	15-05-2003
			WO	03040102 A1	15-05-2003
			EP	1446382 A1	18-08-2004
WO 0027819	A	18-05-2000	DE	19910396 A1	07-09-2000
			AU	771180 B2	18-03-2004
			AU	1045400 A	29-05-2000
			BG	105588 A	30-04-2002
			BR	9915553 A	14-08-2001
			CA	2350208 A1	18-05-2000
			CN	1325384 T	05-12-2001
			CZ	20011631 A3	17-10-2001
			EA	4701 B1	24-06-2004
			EE	200100258 A	16-12-2002
			WO	0027819 A2	18-05-2000
			EP	1129074 A2	05-09-2001
			HR	20010402 A2	31-10-2003
			HU	0104425 A2	28-03-2002
			JP	2002529452 T	10-09-2002
			NO	20012245 A	10-07-2001
			NZ	511413 A	30-01-2004
			PL	348349 A1	20-05-2002
			SK	6072001 A3	07-01-2002
			TR	200101307 T2	21-05-2002
			AU	758230 B2	20-03-2003
			AU	1381100 A	29-05-2000
			BR	9915210 A	24-07-2001
			CA	2346898 A1	18-05-2000
			CN	1331680 T	16-01-2002
			CZ	20011615 A3	15-08-2001
			WO	0027820 A1	18-05-2000
			EP	1129075 A1	05-09-2001
			HU	0104188 A2	28-03-2002
			ID	30181 A	08-11-2001
			JP	2002529453 T	10-09-2002
			NO	20011894 A	04-07-2001
			NZ	511339 A	25-07-2003
			PL	347589 A1	08-04-2002
			SK	6282001 A3	11-09-2001
			TR	200101237 T2	21-08-2001
			US	2003064992 A1	03-04-2003
			US	2002019414 A1	14-02-2002
			ZA	200103290 A	23-01-2003
			ZA	200104673 A	09-09-2002
DE 10023486	C	14-03-2002	DE	10023486 C1	14-03-2002
			AT	258174 T	15-02-2004
			AU	7400101 A	20-11-2001
			BG	107261 A	30-06-2003
			BR	0110621 A	25-03-2003
			CA	2407852 A1	15-11-2001
			CN	1427837 T	02-07-2003
			CZ	20023677 A3	12-02-2003
			DE	50101364 D1	26-02-2004
			DK	1280799 T3	10-05-2004
			EE	200200625 A	15-04-2004
			WO	0185719 A1	15-11-2001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10023486 C		EP 1280799 A1	05-02-2003
		HU 0301954 A2	29-09-2003
		JP 2003532725 T	05-11-2003
		NO 20025358 A	08-11-2002
		PT 1280799 T	30-06-2004
		SK 15882002 A3	05-08-2003
		US 2004102441 A1	27-05-2004
		ZA 200209896 A	05-03-2004
WO 02090352 A	14-11-2002	DE 10123574 A1	28-11-2002
		DE 10125294 A1	21-11-2002
		DE 10164590 A1	10-07-2003
		BR 0209485 A	06-07-2004
		CA 2453223 A1	14-11-2002
		WO 02090352 A2	14-11-2002
		EP 1392680 A2	03-03-2004
WO 0027820 A	18-05-2000	AU 771180 B2	18-03-2004
		AU 1045400 A	29-05-2000
		AU 758230 B2	20-03-2003
		AU 1381100 A	29-05-2000
		BG 105588 A	30-04-2002
		BR 9915210 A	24-07-2001
		BR 9915553 A	14-08-2001
		CA 2346898 A1	18-05-2000
		CA 2350208 A1	18-05-2000
		CN 1325384 T	05-12-2001
		CN 1331680 T	16-01-2002
		CZ 20011615 A3	15-08-2001
		CZ 20011631 A3	17-10-2001
		EA 4701 B1	24-06-2004
		EE 200100258 A	16-12-2002
		WO 0027819 A2	18-05-2000
		WO 0027820 A1	18-05-2000
		EP 1129074 A2	05-09-2001
		EP 1129075 A1	05-09-2001
		HR 20010402 A2	31-10-2003
		HU 0104188 A2	28-03-2002
		HU 0104425 A2	28-03-2002
		ID 30181 A	08-11-2001
		JP 2002529452 T	10-09-2002
		JP 2002529453 T	10-09-2002
		NO 20011894 A	04-07-2001
		NO 20012245 A	10-07-2001
		NZ 511339 A	25-07-2003
		NZ 511413 A	30-01-2004
		PL 347589 A1	08-04-2002
		PL 348349 A1	20-05-2002
		SK 6072001 A3	07-01-2002
		SK 6282001 A3	11-09-2001
		TR 200101237 T2	21-08-2001
		TR 200101307 T2	21-05-2002
		US 2003064992 A1	03-04-2003
		US 2002019414 A1	14-02-2002
		ZA 200103290 A	23-01-2003
		ZA 200104673 A	09-09-2002
DE 10228090 A	15-01-2004	DE 10228090 A1	15-01-2004

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Altenzeichen

PCT/EP2004/006236

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D213/64 A61K31/4412 A61P17/06 A61P19/02 A61P35/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff 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, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/040102 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ; MANLEY PAUL WILLIAM (CH); NOVARTIS AG (CH)) 15. Mai 2003 (2003-05-15) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 16 - Zeile 23 Seite 5, Zeile 20 - Seite 8, Zeile 17 Seite 9, Zeile 9 - Seite 11, Zeile 11 Seite 16, Zeile 26 - Seite 17, Zeile 16 Ansprüche; Beispiele 5,6	1-11
X	WO 00/27819 A (MANLEY PAUL WILLIAM ; NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT (CH); BRUEGGEN JOSE) 18. Mai 2000 (2000-05-18) Seite 26 - Seite 27; Ansprüche 1,7-12; Beispiele 5.2,5.17,6.2	1-11
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang 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 zweifelhaft 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 ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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

"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. September 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04/10/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Hass, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 100 23 486 C (SCHERING AG) 14. März 2002 (2002-03-14) Absatz '0010! - Absatz '0018!; Ansprüche; Beispiel 4	1-11
A	WO 02/090352 A (SCHERING AG ; ERNST ALEXANDER (DE); HABEREY MARTIN (DE); HUTH ANDREAS) 14. November 2002 (2002-11-14) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele	1-11
A	WO 00/27820 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; HOFMANN FRANCESCO (CH); MANLEY PAUL WIL) 18. Mai 2000 (2000-05-18) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele	1-11
P,X	DE 102 28 090 A (SCHERING AG) 15. Januar 2004 (2004-01-15) Ansprüche; Beispiele 1.0-1.8	1-11

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 06001947 00000000 Folios 43
Fecha (AMM) 2006-01-11 16:59:46
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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 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

[Handwritten Signature]
10 de 2006

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

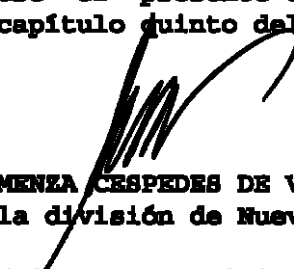
REFERENCIA	Radicación No.	6 1987
	Solicitud internacional	EP2004/006236
	Fecha inicio fase nacional	13/01/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	2669

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. 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 03 MAR. 2006
jramos