

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

PCT

SCHRIFTLICHER BESCHEID DER INTERNATIONALEN RECHERCHENBEHÖRDE (Regel 43bis.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)
210 (Blatt 2)

siehe Formular PCT/ISA/

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
siehe Formular PCT/ISA/220

WEITERES VORGEHEN
siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2020/078613

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
12.10.2020

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
17.10.2019

Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC
INV. C07D471/04 C07B57/00 C07C59/255

Anmelder
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

1. Dieser Bescheid 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 Regel 43bis.1 a) i) 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

2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationale Büro nach Regel 66.1bis b) mitgeteilt hat, dass schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so ist der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der
Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Datum der Fertigstellung
dieses Bescheids
siehe Formular
PCT/ISA/210

Bevollmächtigter Bediensteter
Brandstetter, T
Tel. +49 89 2399-0



Feld Nr. I Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf
 - ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde.
 - ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache , bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).
2. ☐ Dieser Bescheid wurde erstellt unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43bis.1 a)).
3. ☐ Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde, ist der Bescheid auf der Grundlage eines Sequenzprotokolls erstellt worden, das
 - a) ☐ im Anmeldezeitpunkt Bestandteil der internationalen Anmeldung war und
 - ☐ in Form einer Textdatei gemäß Anhang C/ST.25 vorlag.
 - ☐ in Papierform oder in Form einer Bilddatei vorlag.
 - b) ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung gemäß Regel 13ter.1 a) PCT nur für die Zwecke der internationalen Recherche in Form einer Textdatei gemäß Anhang C/ST.25 eingereicht wurde.
 - c) ☐ nach dem internationalen Anmeldedatum nur für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde, und zwar
 - ☐ in Form einer Textdatei gemäß Anhang C/ST.25 (Regel 13ter.1 a)).
 - ☐ in Papierform oder in Form einer Bilddatei (Regel 13ter.1 b) und Abschnitt 713 der Verwaltungsvorschriften).
4. ☐ In dem Fall, dass mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls eingereicht wurde, wurden zusätzlich die erforderlichen Erklärungen eingereicht, dass die Informationen in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien denen entsprechen, die im Anmeldezeitpunkt Bestandteil der Anmeldung waren, bzw. dass sie nicht über den Offenbarungsgehalt der Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen.
5. Zusätzliche Bemerkungen:

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43*bis*.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der
erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur
Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit	Ja: Ansprüche <u>1-15</u> Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit	Ja: Ansprüche <u>2-6</u> Nein: Ansprüche <u>1, 7-15</u>
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: <u>1-15</u> Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1 WO 2008/104306 A2 (2008-09-04), in der Anmeldung erwähnt

D2 Lars Bäracker et al., ChemMedChem, 7 (8), 2012, Seiten
1385-1403, XP055213619, in der Anmeldung erwähnt

D3 WO 2016/016287 A1 (2016-02-04), in der Anmeldung erwähnt

Zu Punkt V

2 Neuheit

2.1 Die Anmeldung bezieht sich auf diastereomere Salze der Formeln Va, Vb, Vc und Vd (Anspruch 1), Verfahren zu deren Herstellung (Anspruch 7), Verfahren zur Herstellung von 2-Cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat IVa diese verwendend (Anspruch 9), Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid Ia diese verwendend (Anspruch 14) und ihre Verwendung in einem Verfahren zur Herstellung einer Verbindungen der Formeln IVa, IVb, VIIa und/oder Ia (Anspruch 15).

2.2 D1 (Beispiel 29a), D2 (Verbindung 57c) und D3 (Beispiel 5) offenbaren 2-Cyanoethyl-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat in racemischer Form. Diastereomere Salze davon sind nicht bekannt. Der Gegenstand der Ansprüche 1-15 ist daher neu.

3 Erfinderische Tätigkeit

3.1 D3 repräsentiert den nächstliegenden Stand der Technik und offenbart die Herstellung von racemischem 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid und anschließende Racemat-Spaltung um Finereone Ia zu erhalten (Beispiele 4-8). Die chirale Trennung erfolgt auf Stufe des Endprodukts mittels einer SMB-Anlage an Chiralpak AS-V als stationärer Phase. Die zu lösende Aufgabe kann daher in der Bereitstellung eines alternativen Verfahrens zur Herstellung von enantiomerenreinem Finereone Ia gesehen werden. Die Lösung besteht in der Enantiomeren-Trennung auf Stufe des 2-Cyanoethyl 4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylats mittels chiraler Weinsäurederivate der Formeln IIIa oder IIIb, die diastereomere Salze der Formeln Va-Vd bilden können.

- 3.2 Dies wird im Stand der Technik nicht nahegelegt und ist daher grundsätzlich erfinderisch. Allerdings wird der Anmelder darauf hingewiesen, dass die Breite der Ansprüche so sein sollte, dass sie eine vernünftige Verallgemeinerung der offenbarten Beispiele darstellt und insbesondere so, dass jede Verbindung, die in den Schutzzumfang der Ansprüche fällt auch tatsächlich eine Lösung der zugrundeliegenden Aufgabe darstellt. Es scheint, dass in allen Beispielen der vorliegenden Anmeldung, die eine Verbindung der Formeln Va bis Vd gemäß vorliegendem Anspruch 1 darstellen, Ar immer für 4-Methylphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl oder 2,4-Dichlorphenyl steht. Die Anmeldung selbst enthält Daten (siehe Seite 5, Zeile 8 bis Seite 7, Zeile 17), welche zeigen, dass ähnliche Weinsäure-Derivate, wie beispielsweise O,O-Diacetyl-Weinsäure oder O,O-Dipivaloyl-Weinsäure, mit 2-Cyanoethyl-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat keine kristallisierende diastereomere Salze bildet. Mit anderen Worten, diese Salze sind ungeeignet für die Racematspaltung, da sie nicht kristallisieren. Aufgrund der Ähnlichkeit zu den in den Beispielen erfolgreich verwendeten Weinsäure-Salzen (was sowohl die Struktur als auch den pK-Wert der Säure-Komponenten betrifft) ist es glaubhaft, dass diastereomere Salze gemäß Anspruch 2 kristallisieren. Der Anspruch 1 umfasst allerdings auch Salze (insbesondere diejenigen, in denen Ar für Heteroaromat steht oder in denen mindestens einer der Substituenten von Ar für einen stark sauren, stark basischen oder sehr großen Rest steht), deren Säure-Komponente sich im pK-Wert und/oder in sterischen Eigenschaften deutlich von den erfolgreich getesteten Weinsäuren unterscheidet (z.T. stärker unterscheidet als O,O-Diacetyl-Weinsäure oder O,O-Dipivaloyl-Weinsäure). Der Fachmann hätte daher erhebliche Zweifel, dass diese Salze kristallisieren. Sie wären somit nicht für die Racematspaltung geeignet und keine Lösung der obigen Aufgabe. Erfinderische Tätigkeit kann daher derzeit nicht über die gesamte beanspruchte Breite anerkannt werden.
- 3.3 Dieser Einwand könnte ausgeräumt werden, indem Daten eingereicht werden, die es wahrscheinlich erscheinen lassen, dass alle jetzt beanspruchten Salze kristallisieren, oder indem der Schutzzumfang der Ansprüche 1, 4, 7, 14 und 15 auf die Salze gemäß vorliegendem Anspruch 2 eingeschränkt wird.
- 4 Industrielle Anwendbarkeit
- Der Gegenstand der Ansprüche 1-15 ist industriell anwendbar und erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(4) PCT.