

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

PCT

SCHRIFTLICHER BESCHIED 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/EP2020/078614

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 C07B55/00

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 Nein: Ansprüche <u>1-15</u>
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: <u>1-15</u> Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

- 1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:
 - D1 WO 2008/104306 A2 (2008-09-04), in der Anmeldung erwähnt
 - D2 WO 2016/016287 A1 (2016-02-04), in der Anmeldung erwähnt
 - D3 WO 2017/032678 A1 (2017-03-02), in der Anmeldung erwähnt
- 2 Neuheit (Artikel 33(2) PCT)
 - 2.1 Die Anmeldung bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung von racemischem (4R,4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid I aus den Enantiomeren Ia und/oder Ib durch Bestrahlung in Gegenwart von Base (Anspruch 1) oder aus dem Naphthyridin II durch Bestrahlung in Gegenwart von Base (Anspruch 13) und Verfahren zur Herstellung des (4S)-Enantiomers Ia einen Racemisierungsschritt gemäß Anspruch 1 enthaltend (Anspruch 7).
 - 2.2 Die Dokumente D1 (Beispiel 5), D2 (Beispiel 8) und D3 (Schema 1 auf den Seiten 2-3, Schema 2 auf den Seiten 4-5, Zeile 3 auf Seite 14) offenbaren Verfahren zur Herstellung des (4S)-Enantiomers Ia. Dabei wird jeweils das Racemat I durch Chromatographie an einer chiralen Phase getrennt. Rückführung des unerwünschten Enantiomers durch Racemisierung ist in D1 oder D2 nicht beschrieben. In D3 wird das unerwünschte Enantiomer zunächst chemisch oder elektrochemisch zum entsprechenden ungesättigten Naphthyridin II oxidiert und anschließend elektrochemisch reduziert (Seite 15, Zeile 25 bis Seite 16, Zeile 4; Beispiele 10-32), was zu Racemisierung führt. Racemisierung von Ia oder Ib oder Reduktion von II jeweils durch Bestrahlung in Gegenwart von Base wird in D3 jedoch nicht erwähnt. Neuheit kann daher anerkannt werden.
- 3 Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)
 - 3.1 D3 repräsentiert den nächstliegenden Stand der Technik und offenbart für die Racemisierung einen elektrochemischen Zwei-Stufen-Prozess in dem zuerst eine chemische oder elektrochemische Oxidation zum Naphthyridin II erfolgt (Aromatisierung des Dihydronaphthyridins) und anschließend eine elektrochemische Reduktion.
 - 3.2 Die Verfahren gemäß der Ansprüche 1, 7 und 13 unterscheiden sich von den Verfahren der D3 dadurch, dass sowohl die Racemisierung (Ansprüche 1 und 7) als auch die Reduktion (Anspruch 13) durch Bestrahlung in Gegenwart von

- Base erreicht wird und keine elektrochemische Reduktion erfordert. In den Beispielen der vorliegenden Anmeldung wird gezeigt, dass sowohl Licht-induzierte Racemisierung von Ia oder Ib als auch Licht-induzierte Reduktion von II jeweils bei Verwendung von DBU als Base zum gewünschten Racemat I führt. Offensichtlich wirkt in den Beispielen (zumindest in Beispiel 8) DBU als Reduktionsmittel. Sauerstoff könnte als Oxidationsmittel fungieren und somit könnte die Racemisierung gemäß Anspruch 1 auch über Oxidation gefolgt von Reduktion stattfinden, was erklären würde wozu Licht benötigt wird. Reine basenkatalysierte Racemisierung wäre ja Licht-unabhängig.
- 3.3 Die zu lösende Aufgabe kann in der Bereitstellung eines alternativen, möglicherweise verbesserten Verfahrens zur Herstellung des (4S)-Enantiomers Ia gesehen werden. Die Lösung besteht in einem Verfahren, dass Licht in Gegenwart von Base verwendet um das unerwünschte Enantiomer entweder direkt zu racemisieren oder dessen Oxidationsprodukt II zum Racemat I zu reduzieren und es so einer erneuten Racematspaltung zugänglich zu machen, die das gewünschte Enantiomer liefert.
- 3.4 Weder Licht-induzierte Racemisierung der Enantiomeren Ia oder Ib in Gegenwart von Base noch Licht-induzierte Reduktion des Naphthyridin-Derivats II in Gegenwart von Base wird im Stand der Technik nahegelegt. Die Gegenstand der Ansprüche 1, 7 und 13 ist daher grundsätzlich erfinderisch. Es ist jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht glaubhaft, dass alle Basen (die ja zumindest zum Teil auch als Reduktionsmittel wirken müssen) für die Aufgabe geeignet sind. Beispielsweise ist unglaublich, dass Basen wie Na_2CO_3 als Reduktionsmittel wirken. Die unabhängigen Ansprüche umfassen also Ausführungsformen, die nicht funktionieren und somit keine Lösung der obigen Aufgabe darstellen. Erfinderische Tätigkeit kann daher nicht über die gesamte Breite der unabhängigen Ansprüche anerkannt werden.
- 3.5 Dieser Einwand könnte ausgeräumt werden, indem die Base in den unabhängigen Ansprüchen auf 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en, 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en und deren Mischungen, d.h. einer Untergruppe der Basen der Ansprüche 5, 11 und 15) eingeschränkt wird, oder indem gezeigt wird, dass auch andere Basen, wie beispielsweise Triethylamin, Lutidine, Pyridine, Imidazol, Phosphazene oder Na_2CO_3 im Stande sind Naphthyridin II zum Racemat I zu reduzieren (siehe auch Absatz 5 unter Punkt VIII).

4 Industrielle Anwendbarkeit

Der Gegenstand der Ansprüche 1-15 ist industriell anwendbar und erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(4) PCT.

Zu Punkt VIII

- 5 Die "Base" in den Ansprüchen 1, 7 und 13 scheint als Reduktionsmittel wirken zu müssen. Dazu sind nicht alle Basen in der Lage. Beispielweise können Basen wie Na_2CO_3 nicht als Reduktionsmittel wirken. Da die unabhängigen Ansprüche diese Merkmale nicht enthalten, entsprechen sie nicht dem Erfordernis des Artikels 6 in Verbindung mit Regel 6.3 b) PCT, wonach jeder unabhängige Anspruch alle technischen Merkmale enthalten muss, die für die Definition der Erfindung wesentlich sind. Dieser Einwand könnte ausgeräumt werden, indem die Base näher spezifiziert wird (siehe auch Absatz 3.5 unter Punkt V).
- 6 In den Ansprüchen 5, 10 und 15 wird als Base sowohl TBD als auch 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en genannt. Da da TBD die Abkürzung von 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en ist scheint einer der Begriffe redundant und die Ansprüche erfüllen das Knappheits-Kriterium des Artikels 6 PCT daher nicht.