

(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
29. Dezember 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/113293 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 209/42**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2004/000374

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Juni 2004 (18.06.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
1109/03 24. Juni 2003 (24.06.2003) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **AZAD PHARMACEUTICAL INGREDIENTS AG** [CH/CH]; Friedbergstrasse 68, CH-8200 Schaffhausen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **STRÄSSLER, Christoph** [CH/CH]; Unterfeldstrasse 17, CH-8050 Zürich (CH). **LELLEK, Vit** [CZ/CH]; Schauenbergstr. 8, CH-8046 Zürich (CH). **FÄSSLER, Roger** [CH/CH]; Spitzacker 8, CH-8246 Langwiesen (CH).

(74) Anwalt: **BRAUN, André**; Braun & Partner, Reusstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, SE, 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 Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE FORMS OF PERINDOPRIL ERBUMINE

(54) Bezeichnung: NEUE KRISTALLINE FORMEN VON PERINDOPRIL ERBUMINE

(57) Abstract: Disclosed are two novel crystalline forms d and e of perindopril erbumine, which are suitable as therapeutic substances in medicaments used for treating cardiovascular diseases, especially high blood pressure and cardiac insufficiency. Crystalline form e is obtained by crystallizing perindopril erbumine from MTBE containing 1.5 to 2.5 percent (v/v) of water at 30 to 45 °C, preferably 34 to 45 °C, crystallization expediently taking place by stirring. Crystalline form e changes into crystalline form d if the water is removed, practically by azeotropic distillation, preferably at 35 to 37 °C, and stirring continues for at least 15 h at 30 to 45 °C, preferably 35 to 37 °C. Crystalline form d can also be obtained by stirring crystalline form a or b in tert-butyl methyl ether containing 0.9 to 1.4 percent (v/v) of water at 33 to 38 °C while inoculating the same with crystalline form d. Crystalline form e can further be obtained by stirring crystalline form a or b in tert-butyl methyl ether containing 0.9 to 1.4 percent (v/v) of water at 28 to 35 °C while inoculating the same with crystalline form e, or by stirring crystalline form a or b in tert-butyl methyl ether containing 1.5 to 2.0 percent (v/v) of water at 35 to 38 °C.

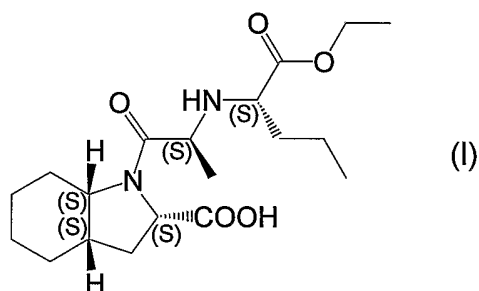
(57) Zusammenfassung: Beschrieben werden zwei neue kristalline Formen δ und ε von Perindopril erbumine. Diese eignen sich als therapeutische Wirkstoffe für Medikamente zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz. Die kristalline Form ε wird bei der Kristallisation von Perindopril erbumine aus MTBE, welcher 1.5 - 2.5% (v/v) Wasser enthält, bei 30 - 45°C, vorzugsweise 34 - 45°C, erhalten; diese Kristallisation erfolgt zweckmässigerweise unter Rühren. Wird dann das Wasser entfernt, zweckmässigerweise durch azeotrope Destillation, vorzugsweise bei 35 - 37°C, und wird dann für mindestens 15 h bei 30 - 45°C, vorzugsweise 35 - 37°C, weitergerührt, wandelt sich die kristalline Form ε in die kristalline Form δ um. Die kristalline Form δ kann auch dadurch erhalten werden, dass die kristalline Form α oder β in tert. Butylmethylether, welcher 0.9 - 1.4 % (v/v) Wasser enthält, bei 33 - 38 °C unter Animpfen mit der kristallinen Form δ gerührt wird. Die kristalline Form ε kann auch dadurch erhalten werden, dass die kristalline Form α oder β in tert. Butylmethylether, welcher 0.9 - 1.4 % (v/v) Wasser enthält, bei 28 - 35 °C unter Animpfen mit der kristallinen Form ε gerührt wird; oder dass die kristallinen Form α oder β in tert. Butylmethylether, welcher 1.5 - 2.0 % (v/v) Wasser enthält, bei 35 - 38 °C gerührt wird.

WO 2004/113293 A1

Neue kristalline Formen von Perindopril erbumine

Die vorliegende Erfindung betrifft zwei neue kristalline Formen von Perindopril erbumine.

Perindopril ((2S,3aS,7aS)-1-[2-(1-Ethoxycarbonyl-(S)-butylamino)-(S)-propionyl]-octahydroindol-2-carbonsäure) hat die folgende Formel (I):



Perindopril erbumine ist das tert.-Butylaminsalz von Perindopril.

Perindopril wirkt als ACE-Inhibitor (ACE = Angiotensin Converting Enzyme) und wird zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen angewendet, im Speziellen zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

In EP 49658, US 4508729, EP 308341 und US 4914214 sowie in EP 1256590 und WO 01/58868 werden Synthesen für Perindopril beschrieben.

In WO 01/87835, WO 01/87836 und WO 01/83439 werden Kristallisationen von Perindopril erbumine aus Ethylacetat (WO 01/87835), aus Dichloromethan oder Ethylacetat (WO 01/87836) und aus Chloroform (WO 01/83439) und die dabei

- 2 -

erhaltenen kristallinen Formen α (WO 01/87835), β (WO 01/87836) und γ (WO 01/83439) beschrieben.

Es wurde nun gefunden, dass durch Kristallisation von Perindopril erbumine einer beliebigen kristallinen Form aus tert.-Butylmethylether, welcher 0.9 - 2.5 % v/v Wasser enthält, bzw. durch Umformung der kristallinen Form α oder β von Perindopril erbumine in tert.-Butylmethylether, welcher 0.9 - 2.5 % v/v Wasser enthält, je nach den genauen Bedingungen zwei weitere kristalline Formen δ und ϵ erhalten werden können. Diese neuen kristalline Formen δ und ϵ werden durch folgende XRD-Daten charakterisiert (vgl. die nachstehenden Tabellen 1 und 2):

Tabelle 1: XRD-Daten von Perindopril erbumine, kristalline Form δ (relative Intensitäten wurden dem durch $\text{CuK}\alpha$ -Bestrahlung erhaltenen Pulverdiagramm entnommen).

Winkel 2 theta (°)	lattice spacing d (Å)	relative Intensität I/I _{max} (%)
5.27	16.79	2
8.93	9.93	100
9.75	9.10	32
10.65	8.34	10
14.63	6.10	25
14.97	5.97	39
15.27	5.85	48
15.95	5.61	53
17.27	5.19	18
17.87	5.02	15
18.63	4.83	13

- 3 -

19.99	4.51	29
20.37	4.43	26
21.31	4.24	57
21.83	4.15	37
22.49	4.03	26
23.15	3.92	19
23.65	3.84	29
23.99	3.79	16
24.71	3.69	15
25.33	3.60	15
25.75	3.55	15
26.43	3.46	21
26.77	3.42	18
28.19	3.26	24

Anmerkung: Aufgrund von Textureffekten können die Intensitäten bekanntermassen variieren.

Tabelle 2: XRD-Daten von Perindopril erbumine, kristalline Form ϵ (relative Intensitäten wurden dem durch $\text{CuK}\alpha$ -Bestrahlung erhaltenen Pulverdiagramm entnommen).

Winkel 2 theta (°)	lattice spacing d (Å)	relative Intensität I/I _{max} (%)
5.28	16.75	2
8.43	10.52	22
8.87	10.00	100
9.45	9.39	92
10.01	8.87	20
13.58	6.57	6

- 4 -

14.21	6.28	14
14.79	6.04	61
15.31	5.84	53
15.84	5.65	49
16.43	5.45	13
16.84	5.32	13
17.65	5.09	18
18.65	4.82	11
19.87	4.54	29
21.21	4.26	49
21.79	4.15	55
22.79	3.98	27
23.52	3.86	30
24.25	3.75	25
25.83	3.54	23
26.55	3.45	25
27.25	3.37	15
28.11	3.27	27

Anmerkung: Aufgrund von Textureffekten können die Intensitäten bekanntermassen variieren.

Die kristalline Form ϵ wird erfindungsgemäss bei der Kristallisation von Perindopril erbumine einer beliebigen kristallinen Form aus tert.-Butylmethylether (MTBE), welcher 1.5 - 2.5% v/v Wasser enthält, bei 30 - 45°C, vorzugsweise 34 - 45°C, erhalten; diese Kristallisation erfolgt zweckmässigerweise unter Rühren. Wird dann das Wasser entfernt, zweckmässigerweise durch azeotrope Destillation, vorzugsweise bei 35 - 37°C, und wird dann für mindestens 15 h bei 30 - 45°C, vorzugsweise 35 - 37°C,

- 5 -

weitergerührt, wandelt sich die kristalline Form ϵ in die kristalline Form δ um.

Zudem lassen sich die schon bekannten kristallinen Formen α und β von Perindopril erbumine durch Rühren in tert.-Butylmethylether (MTBE), welcher 0.9 - 1.4% v/v, vorzugsweise 1.0 - 1.1% v/v, Wasser, enthält, bei 33 - 38°C, vorzugsweise 35 - 37°C, und Animpfen mit der kristallinen Form δ in die kristalline Form δ umwandeln.

In tert.-Butylmethylether (MTBE) welcher 0.9 - 1.4% v/v, vorzugsweise 1.0 - 1.1% v/v, Wasser enthält, lassen sich bei 28 - 35°C, vorzugsweise 31 - 33°C, die schon bekannten Formen α und β durch Animpfen mit der kristallinen Form ϵ in die kristalline Form ϵ umwandeln.

Diese Umwandlungen lassen sich auch ohne Animpfen durchführen, allerdings kann im Grenzbereich nicht mit Sicherheit vorausgesagt werden, ob die Form δ , die Form ϵ oder Mischungen dieser Formen erhalten werden.

Die Umwandlung der kristallinen Formen α und β in die kristalline Form ϵ lässt sich auch bei 35 - 38°C in tert.-Butylmethylether (MTBE) welcher 1.5 - 2.0% v/v Wasser enthält, durchführen.

Die beiden kristallinen Formen δ und ϵ von Perindopril erbumine sind neu und Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Sie können erfindungsgemäss als therapeutische Wirkstoffe verwendet und zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Trägermaterial zu einem Medikament verarbeitet werden. Dieses Medikament kann dann zur Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten verwendet werden, im

- 6 -

Speziellen zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

Pharmazeutisch akzeptable Trägermaterialien zur Herstellung von Medikamenten sind allgemein bekannt und jedem Fachmann geläufig.

Da verschiedene Formen eines pharmazeutischen Wirkstoffs, wie zum Beispiel neue kristalline Formen, in der Regel verschiedene Bioverfügbarkeiten, Löslichkeiten und Lösungsgeschwindigkeiten haben, können sie für die betreffenden Patienten von grossem Nutzen sein, da sie es vielleicht ermöglichen, die Dosis zu verkleinern oder die Dosisintervalle zu vergrössern und dadurch die Medikamentenkosten zu senken.

Die folgenden Beispiele sollten die Erfindung illustrieren, ihren Umfang und ihre Anwendung aber in keiner Weise einschränken:

Die XRD-Spektren wurden auf einem Philips ADP1700 Pulverdiffraktometer gemessen bei einer Cu-Bestrahlung von $K_{\alpha_1} = 0.15406$ nm und $K_{\alpha_2} = 0.15444$ nm und einer Spannung von 40 kV.

Beispiel 1: Kristalline Form ϵ von Perindopril erbumine

5.00 g Perindopril erbumine wurden in 50 ml MTBE suspendiert und mit 0.95 ml Wasser versetzt. Die erhaltene Suspension wurde unter Rühren auf 48°C erwärmt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Diese Lösung wurde unter Rühren auf 41°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde angeimpft, wonach die Kristallisation begann. Während 30 min wurde bei 40 - 41°C gerührt, und dann wurde während 1 h auf 34°C abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert

- 7 -

und mit 10 ml MTBE gewaschen. Nach dem Trocknen wurden 1.85 g Perindopril erbumine der kristallinen Form ϵ erhalten.

Beispiel 2: Kristalline Form δ von Perindopril erbumine

11.09 g Perindopril erbumine wurden in 130 ml MTBE suspendiert und mit 2 ml Wasser versetzt. Die erhaltene Suspension wurde unter Rühren auf 51°C erwärmt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Diese Lösung wurde während 120 min unter Rühren auf 35°C abgekühlt. Bei 44°C wurde angeimpft, wonach die Kristallisation begann. Bei 35 - 37°C wurden unter reduziertem Druck während 45 min 50 ml MTBE abdestilliert. Dabei wurde auch das Wasser azeotrop entfernt. Dann wurden nochmals 50 ml MTBE zugegeben und bei 35 - 37°C wurden nochmals 50 ml MTBE unter reduziertem Druck während 60 min abdestilliert. Bei 35 - 37°C wurde während 15 h weitergerührt und dann der erhaltene Niederschlag abfiltriert und mit 10 ml MTBE gewaschen. Nach dem Trocknen wurden 8.42 g Perindopril erbumine der Kristallinen Form δ erhalten.

Beispiel 3: Umwandlung der kristallinen Form α in die kristalline Form δ

8.50 g Perindopril erbumine der kristallinen Form α wurden in 85 ml MTBE suspendiert und unter Rühren auf 35 - 37°C erwärmt. Dazu wurde 0.85 ml Wasser gegeben, gefolgt von 0.17 g Impfkristallen der kristallinen Form δ . Die erhaltene Suspension wurde 23 h bei 35 - 37°C gerührt und dann wurde der Niederschlag abfiltriert. Nach dem Trocknen wurden 7.00 g der kristallinen Form δ erhalten.

Beispiel 4: Umwandlung der kristallinen Form α in die kristalline Form ϵ

- 8 -

21.66 g Perindopril erbumine der kristallinen Form α wurden in 216 ml MTBE suspendiert und unter Rühren auf 33 - 35°C erwärmt. Dazu wurde 2.16 ml Wasser gegeben und die erhaltene Suspension wurde 14 h bei 33 - 35°C gerührt. Nach Abfiltrieren und Trocknen des Niederschlages wurden 18.68 g der kristallinen Form ϵ erhalten.

Beispiel 5: Umwandlung der kristallinen Form β in die kristalline Form δ

4.00 g Perindopril erbumine der kristallinen Form β wurden in 40 ml MTBE suspendiert und mit 0.36 ml Wasser versetzt. Die erhaltene Suspension wurde auf 35 - 37°C erwärmt und 20 h bei 35 - 37°C gerührt. Nach Abfiltrieren und Trocknen des Niederschlages wurde die kristalline Form δ erhalten.

Beispiel 6: Umwandlung der kristallinen Form α in die kristalline Form ϵ

7.55 g Perindopril erbumine der kristallinen Form α wurden in 75 ml MTBE suspendiert und unter Rühren auf 35 - 37°C erwärmt. Dazu wurde 1.32 ml Wasser gegeben und die erhaltene Suspension wurde 20 h bei 35 - 37°C gerührt. Nach Abfiltrieren und Trocknen des Niederschlages wurden 2.31 g der kristallinen Form ϵ erhalten.

Patentansprüche

1. Kristalline Form δ von Perindopril erbumine, charakterisiert durch folgende XRD-Daten (gemessen auf einem Pulverdiffraktometer mit $\text{CuK}\alpha$ Bestrahlung):

Winkel 2 theta (°)	Gitterabstan d d (Å)	relative Intensität I/I_{max} (%)
5.27	16.79	2
8.93	9.93	100
9.75	9.10	32
10.65	8.34	10
14.63	6.10	25
14.97	5.97	39
15.27	5.85	48
15.95	5.61	53
17.27	5.19	18
17.87	5.02	15
18.63	4.83	13
19.99	4.51	29
20.37	4.43	26
21.31	4.24	57
21.83	4.15	37
22.49	4.03	26
23.15	3.92	19
23.65	3.84	29
23.99	3.79	16
24.71	3.69	15

- 10 -

25.33	3.60	15
25.75	3.55	15
26.43	3.46	21
26.77	3.42	18
28.19	3.26	24

2. Kristalline Form & von Perindopril erbumine, charakterisiert durch folgende XRD-Daten (gemessen auf einem Pulverdiffraktometer mit CuK α Bestrahlung):

Winkel 2 theta (°)	Gitterabstan d d (Å)	relative Intensität I/I _{max} (%)
5.28	16.75	2
8.43	10.52	22
8.87	10.00	100
9.45	9.39	92
10.01	8.87	20
13.58	6.57	6
14.21	6.28	14
14.79	6.04	61
15.31	5.84	53
15.84	5.65	49
16.43	5.45	13
16.84	5.32	13
17.65	5.09	18
18.65	4.82	11
19.87	4.54	29
21.21	4.26	49

- 11 -

21.79	4.15	55
22.79	3.98	27
23.52	3.86	30
24.25	3.75	25
25.83	3.54	23
26.55	3.45	25
27.25	3.37	15
28.11	3.27	27

3. Kristalline Formen von Perindopril erbumine gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.

4. Arzneimittel, enthaltend eine kristalline Form von Perindopril erbumine gemäss Anspruch 1 oder 2.

5. Verwendung der kristallinen Formen von Perindopril erbumine gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. zur Herstellung von entsprechenden Arzneimitteln.

6. Verwendung gemäss Anspruch 5, wobei die kardiovaskulären Erkrankungen Bluthochdruck und Herzinsuffizienz sind.

7. Verfahren zur Herstellung von Perindopril erbumine der kristallinen Form δ gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

a) Perindopril erbumine einer beliebigen kristallinen Form aus tert.-Butylmethylether, welcher 1.5 - 2.5 % (v/v) Wasser enthält, bei 30 - 45°C kristallisiert wird und der erhaltene Niederschlag nach dem Entfernen von Wasser während mindestens 15 Stunden bei 30 - 45°C gerührt wird; oder

- 12 -

b) Perindopril erbumine der kristallinen Form α oder β in tert.-Butylmethylether, welcher 0.9 - 1.4 % (v/v) Wasser enthält, bei 33 - 38 °C unter Animpfen mit der kristallinen Form δ gerührt wird.

8. Verfahren zur Herstellung von Perindopril erbumine der kristallinen Form ϵ gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass a) Perindopril erbumine einer beliebigen kristallinen Form aus tert.-Butylmethylether, welcher 1.5 - 2.5 % (v/v) Wasser enthält, bei 30 - 45°C kristallisiert wird; oder

b) Perindopril erbumine der kristallinen Form α oder β in tert.-Butylmethylether, welcher 0.9 - 1.4 % (v/v) Wasser enthält, bei 28 - 35 °C unter Animpfen mit der kristallinen Form ϵ gerührt wird; oder

c) Perindopril erbumine der kristallinen Form α oder β in tert.-Butylmethylether, welcher 1.5 - 2.0 % (v/v) Wasser enthält, bei 35 - 38 °C gerührt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH2004/000374

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/42

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, WPI Data, 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.
A	WO 01/87835 A (GINOT YVES MICHEL ; SERVIER LAB (FR); COQUEREL GERARD (FR); PFEIFFER B) 22 November 2001 (2001-11-22) cited in the application the whole document	1-8
A	WO 01/87836 A (GINOT YVES MICHEL ; ADIR (FR); COQUEREL GERARD (FR); PFEIFFER BRUNO (F) 22 November 2001 (2001-11-22) cited in the application the whole document	1-8
A	WO 01/83439 A (GINOT YVES MICHEL ; ADIR (FR); COQUEREL GERARD (FR); PFEIFFER BRUNO (F) 8 November 2001 (2001-11-08) cited in the application the whole document	1-8
	----- -/--	

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

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

14 September 2004

Date of mailing of the international search report

21/09/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH2004/000374

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 914 214 A (BALIARDA JEAN ET AL) 3 April 1990 (1990-04-03) cited in the application example 1 -----	1-8
P,A	WO 2004/046172 A (WAIN CHRISTOPHER PAUL ; RAO DHARMARAJ RAMACHANDRA (IN); CIPLA LTD (IN)) 3 June 2004 (2004-06-03) the whole document -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CH2004/000374

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 5 and 6 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated 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

International Application No
PCT/CH2004/000374

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0187835	A	22-11-2001	FR 2811320 A1	11-01-2002
			AT 258918 T	15-02-2004
			AU 7641801 A	26-11-2001
			BG 107532 A	31-12-2003
			BR 0112367 A	13-05-2003
			CA 2415438 A1	22-11-2001
			CN 1440387 T	03-09-2003
			CZ 20030357 A3	14-05-2003
			DE 60101968 D1	11-03-2004
			DK 1296947 T3	01-06-2004
			EE 200300001 A	16-08-2004
			EP 1296947 A1	02-04-2003
			WO 0187835 A1	22-11-2001
			HR 20030077 A1	30-04-2003
			HU 0102815 A2	28-02-2002
			JP 2003533507 T	11-11-2003
			NO 20030024 A	03-01-2003
			NZ 523173 A	30-04-2004
			PL 348492 A1	14-01-2002
			SI 1296947 T1	30-06-2004
			SK 1492003 A3	03-06-2003
			US 2003186896 A1	02-10-2003
			ZA 200210092 A	12-12-2003
WO 0187836	A	22-11-2001	FR 2811319 A1	11-01-2002
			AU 7641901 A	26-11-2001
			BG 107533 A	28-11-2003
			BR 0112244 A	24-06-2003
			CA 2415442 A1	22-11-2001
			CN 1440388 T	03-09-2003
			CZ 20030356 A3	14-05-2003
			EE 200300002 A	16-08-2004
			EP 1294689 A1	26-03-2003
			WO 0187836 A1	22-11-2001
			HR 20030079 A1	30-04-2003
			HU 0102813 A2	28-03-2002
			JP 2003533508 T	11-11-2003
			NO 20030050 A	06-01-2003
			PL 348493 A1	14-01-2002
			SK 1482003 A3	03-06-2003
			US 2004029813 A1	12-02-2004
			ZA 200300024 A	05-02-2004
WO 0183439	A	08-11-2001	FR 2811318 A1	11-01-2002
			AT 249435 T	15-09-2003
			AU 7642001 A	12-11-2001
			BG 107534 A	31-12-2003
			BR 0112211 A	06-05-2003
			CA 2415447 A1	08-11-2001
			CN 1440386 T	03-09-2003
			CZ 20030358 A3	14-05-2003
			DE 60100761 D1	16-10-2003
			DE 60100761 T2	15-07-2004
			DK 1296948 T3	05-01-2004
			EA 4275 B1	26-02-2004
			EE 200300003 A	16-08-2004
			EP 1296948 A2	02-04-2003
			ES 2206423 T3	16-05-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH2004/000374

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0183439	A		WO 0183439 A2	08-11-2001
			HR 20030078 A1	30-04-2003
			HU 0102814 A2	28-02-2002
			JP 2003531890 T	28-10-2003
			NO 20030051 A	06-01-2003
			NZ 523311 A	25-06-2004
			PL 348491 A1	14-01-2002
			PT 1296948 T	31-12-2003
			SI 1296948 T1	31-12-2003
			SK 1502003 A3	03-06-2003
			US 2003158121 A1	21-08-2003
			ZA 200300025 A	10-02-2004
US 4914214	A	03-04-1990	FR 2620709 A1	24-03-1989
			AT 59047 T	15-12-1990
			AU 2236288 A	23-03-1989
			CA 1336348 C	18-07-1995
			CA 1338015 C	30-01-1996
			DE 3861275 D1	24-01-1991
			DK 515188 A	18-03-1989
			EP 0308341 A1	22-03-1989
			GR 3001539 T3	23-11-1992
			IE 61453 B1	02-11-1994
			JP 1110696 A	27-04-1989
			JP 1831914 C	29-03-1994
			JP 5043717 B	02-07-1993
			NZ 226224 A	26-09-1990
			OA 8915 A	31-10-1989
			PT 88527 A ,B	01-10-1988
			ZA 8806932 A	30-05-1989
WO 2004046172	A	03-06-2004	GB 2395195 A	19-05-2004
			WO 2004046172 A1	03-06-2004

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D209/42

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter 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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/87835 A (GINOT YVES MICHEL ; SERVIER LAB (FR); COQUEREL GERARD (FR); PFEIFFER B) 22. November 2001 (2001-11-22) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-8
A	WO 01/87836 A (GINOT YVES MICHEL ; ADIR (FR); COQUEREL GERARD (FR); PFEIFFER BRUNO (F) 22. November 2001 (2001-11-22) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-8
A	WO 01/83439 A (GINOT YVES MICHEL ; ADIR (FR); COQUEREL GERARD (FR); PFEIFFER BRUNO (F) 8. November 2001 (2001-11-08) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-8
	----- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

^a 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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. September 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/09/2004

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Von Daacke, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000374

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 914 214 A (BALIARDA JEAN ET AL) 3. April 1990 (1990-04-03) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 1 -----	1-8
P,A	WO 2004/046172 A (WAIN CHRISTOPHER PAUL ; RAO DHARMARAJ RAMACHANDRA (IN); CIPLA LTD (IN)) 3. Juni 2004 (2004-06-03) das ganze Dokument -----	1-8

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.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 5 und 6 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 Recherchegebühren 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 Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren 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 Recherchegebühren 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 Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000374

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0187835	A	22-11-2001	FR	2811320 A1	11-01-2002
			AT	258918 T	15-02-2004
			AU	7641801 A	26-11-2001
			BG	107532 A	31-12-2003
			BR	0112367 A	13-05-2003
			CA	2415438 A1	22-11-2001
			CN	1440387 T	03-09-2003
			CZ	20030357 A3	14-05-2003
			DE	60101968 D1	11-03-2004
			DK	1296947 T3	01-06-2004
			EE	200300001 A	16-08-2004
			EP	1296947 A1	02-04-2003
			WO	0187835 A1	22-11-2001
			HR	20030077 A1	30-04-2003
			HU	0102815 A2	28-02-2002
			JP	2003533507 T	11-11-2003
			NO	20030024 A	03-01-2003
			NZ	523173 A	30-04-2004
			PL	348492 A1	14-01-2002
			SI	1296947 T1	30-06-2004
			SK	1492003 A3	03-06-2003
			US	2003186896 A1	02-10-2003
			ZA	200210092 A	12-12-2003
WO 0187836	A	22-11-2001	FR	2811319 A1	11-01-2002
			AU	7641901 A	26-11-2001
			BG	107533 A	28-11-2003
			BR	0112244 A	24-06-2003
			CA	2415442 A1	22-11-2001
			CN	1440388 T	03-09-2003
			CZ	20030356 A3	14-05-2003
			EE	200300002 A	16-08-2004
			EP	1294689 A1	26-03-2003
			WO	0187836 A1	22-11-2001
			HR	20030079 A1	30-04-2003
			HU	0102813 A2	28-03-2002
			JP	2003533508 T	11-11-2003
			NO	20030050 A	06-01-2003
			PL	348493 A1	14-01-2002
			SK	1482003 A3	03-06-2003
			US	2004029813 A1	12-02-2004
			ZA	200300024 A	05-02-2004
WO 0183439	A	08-11-2001	FR	2811318 A1	11-01-2002
			AT	249435 T	15-09-2003
			AU	7642001 A	12-11-2001
			BG	107534 A	31-12-2003
			BR	0112211 A	06-05-2003
			CA	2415447 A1	08-11-2001
			CN	1440386 T	03-09-2003
			CZ	20030358 A3	14-05-2003
			DE	60100761 D1	16-10-2003
			DE	60100761 T2	15-07-2004
			DK	1296948 T3	05-01-2004
			EA	4275 B1	26-02-2004
			EE	200300003 A	16-08-2004
			EP	1296948 A2	02-04-2003
			ES	2206423 T3	16-05-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000374

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0183439 A		WO 0183439 A2	08-11-2001
		HR 20030078 A1	30-04-2003
		HU 0102814 A2	28-02-2002
		JP 2003531890 T	28-10-2003
		NO 20030051 A	06-01-2003
		NZ 523311 A	25-06-2004
		PL 348491 A1	14-01-2002
		PT 1296948 T	31-12-2003
		SI 1296948 T1	31-12-2003
		SK 1502003 A3	03-06-2003
		US 2003158121 A1	21-08-2003
		ZA 200300025 A	10-02-2004
US 4914214 A	03-04-1990	FR 2620709 A1	24-03-1989
		AT 59047 T	15-12-1990
		AU 2236288 A	23-03-1989
		CA 1336348 C	18-07-1995
		CA 1338015 C	30-01-1996
		DE 3861275 D1	24-01-1991
		DK 515188 A	18-03-1989
		EP 0308341 A1	22-03-1989
		GR 3001539 T3	23-11-1992
		IE 61453 B1	02-11-1994
		JP 1110696 A	27-04-1989
		JP 1831914 C	29-03-1994
		JP 5043717 B	02-07-1993
		NZ 226224 A	26-09-1990
		OA 8915 A	31-10-1989
		PT 88527 A ,B	01-10-1988
		ZA 8806932 A	30-05-1989
WO 2004046172 A	03-06-2004	GB 2395195 A	19-05-2004
		WO 2004046172 A1	03-06-2004