

(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
11. Januar 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/003271 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 401/10 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/005934

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Juni 2006 (21.06.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 030 522.9 30. Juni 2005 (30.06.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LERCHEN,**
Hans-Georg [DE/DE]; Sürderstr. 3, 51375 Leverkusen
(DE). **GRUNENBERG, Alfons** [DE/DE]; Gneise-
naustr. 15, 41539 Dormagen (DE). **KELDENICH, Jörg**
[DE/DE]; Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE).
KRENZ, Ursula [DE/DE]; Am Kloster 33, 42799 Leich-
lingen (DE). **DIEDRICHS, Nicole** [DE/DE]; In Der Heide
81, 42553 Velbert (DE). **KNORR, Andreas** [DE/DE];
Trillser Graben 10, 40699 Erkrath (DE). **KRETSCHMER,**
Axel [DE/DE]; Am Acker 23, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE**
AG; Law And Patents, Patents And Licensing, 51368
Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, IS, IT, LT, LU, LV, 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 Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SALT OF EMBUSARTAN

(54) Bezeichnung: SALZ DES EMBUSARTANS

(57) Abstract: The invention relates to the diethanolamine salt of embusartan, methods for the production thereof, medicaments containing the same, and the use thereof for treating diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft das Diethanolamin-Salz des Embusartans, Verfahren zu dessen Her-
stellung, dieses enthaltende Arzneimittel sowie dessen Verwendung zur Behandlung von Krankheiten.



WO 2007/003271 A1

Salz des Embusartans

Die vorliegende Erfindung betrifft das Diethanolamin-Salz des Embusartans, Verfahren zu dessen Herstellung, dieses enthaltende Arzneimittel sowie dessen Verwendung zur Behandlung von Krankheiten.

- 5 Es ist bekannt, dass Renin ein proteolytisches Enzym, in vivo vom Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I abspaltet, welches wiederum in der Lunge, den Nieren oder anderen Geweben zu dem blutdrucksteigernden Oktapeptid Angiotensin II abgebaut wird. Die verschiedenen Effekte des Angiotensin II, wie beispielsweise Vasokonstriktion, Na^+ -Retention in der Niere, Aldosteronfreisetzung in der Nebenniere und Tonuserhöhung des sympathischen Nervensystems wirken
10 synergistisch im Sinne einer Blutdruckerhöhung.

Darüber hinaus besitzt Angiotensin II die Eigenschaft, das Wachstum und die Vermehrung von Zellen wie beispielsweise von Herzmuskelzellen und glatten Muskelzellen zu fördern, wobei diese bei verschiedenen Krankheitszuständen (z.B. Hypertonie, Atherosklerose und Herzinsuffizienz) vermehrt wachsen und proliferieren.

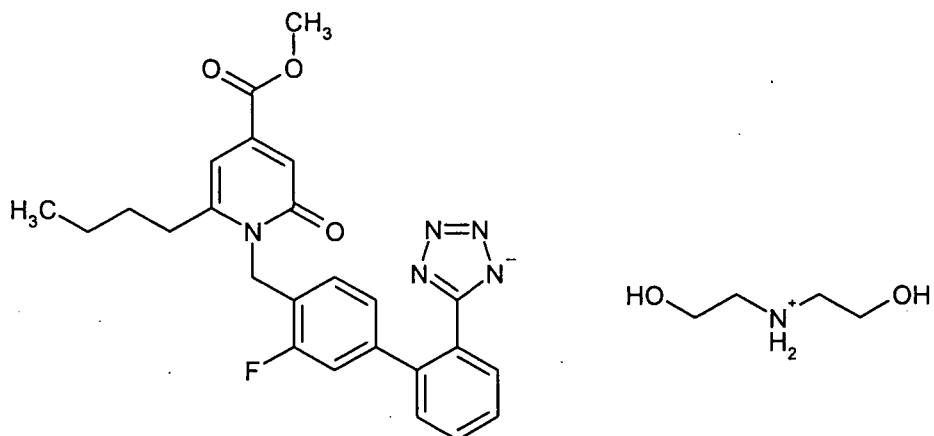
- 15 Ein möglicher Ansatz zum Eingriff in das Renin-Angiotensin-System (RAS) ist neben der Inhibierung der Reninaktivität die Hemmung der Aktivität des Angiotensin-Konversionsenzyms (ACE) sowie die Blockade von Angiotensin II-Rezeptoren.

- Embusartan gehört zur Strukturklasse der Pyridonsubstituierten Biphenyle, die in EP 0 542 059 offenbart ist. Embusartan, welches Methyl 6-butyl-1- $\{[3\text{-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl\}$ -2-oxo-1,2-dihydropyridine-4-carboxylat entspricht, dessen Herstellung, spezifische
20 Angiotensin II -antagonistische Wirkung und medizinische Verwendung ist in EP 0 594 019 beschrieben.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer Form von Embusartan mit einem verbesserten physikochemischen Profil, insbesondere der Löslichkeit, unter Beibehaltung einer
25 ausreichenden Stabilität.

Der acide Tetrazolrest des Embusartans bietet sich für eine Salzbildung mit Basen beispielsweise Aminbasen an. Allerdings wird die Methylestergruppe des Embusartans unter basischen Bedingungen leicht gespalten. Verschiedene Salze des Embusartans mit Basen zeigen eine Spaltung des Methylesters und/oder bilden keine ausreichend stabilen Kristalle.

Gegenstand der Vorliegenden Erfindung ist das Diethanolamin Salz von Embusartan 2-Hydroxy-N-(2-hydroxyethyl)ethanaminium 5-(4'-{[6-butyl-4-(methoxycarbonyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-methyl}-3'-fluorobiphenyl-2-yl)tetrazol-1-id und entspricht der Verbindung der Formel (I)



(I).

- 5 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form mit einem Schmelzpunkt von 136°C.

Überraschenderweise wird die basenlabile Methylestergruppe der Verbindung der Formel (I) nicht gespalten. Die Verbindung der Formel (I) zeichnet sich durch eine hohe Löslichkeit und Stabilität aus.

- 10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I). Dazu wird Embusartan mit Diethanolamin, bevorzugt 1 Moläquivalent bezogen auf die eingesetzte Molmenge an Embusartan, in einem inerten Lösungsmittel beispielsweise Dioxan versetzt und die Mischung homogenisiert, bis eine klare Lösung entsteht. Die Mischung wird gegebenenfalls unter reduziertem Druck eingeeengt. Die Mischung kann auch unter
- 15 reduziertem Druck lyophilisiert werden. Das so isolierte Produkt ist in der Regel amorph.

Zur Herstellung der kristallinen Form wird die amorphe Verbindung der Formel (I) in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt eine Mischung aus n-Butanol und Wasser, mehrere Tage, bevorzugt bis zu 7 Tage gerührt, die Kristalle isoliert und gegebenenfalls getrocknet. Figur 2 zeigt das Röntgendiffraktogramm der kristallinen Form der Verbindung der Formel (I).

- 20 Die Verbindung der Formel (I) kann auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege kann die Verbindung der Formel (I) in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die Verbindung der Formel (I) abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Suspensionen oder Aerosole.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Suspensionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulver.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Pasten, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxyisorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens die Verbindung der Formel (I), üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen wie beispielsweise Binder, Füllstoffe, etc. enthalten, sowie deren Verwendung zu den unten genannten Zwecken.

Die Verbindung der Formel (I) besitzt eine spezifische Angiotensin II-antagonistische Wirkung, da sie kompetitiv die Bindung von Angiotensin II an die Rezeptoren hemmt. Sie unterdrückt die

vasokonstriktorisches und Aldosteronsekretionsstimulierendes Effekte des Angiotensin II. Darüber hinaus inhibiert sie die Proliferation von glatten Muskelzellen.

Die Verbindung der Formel (I) kann deshalb in Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der arteriellen Hypertonie und Atherosklerose eingesetzt werden. Darüber hinaus kann sie zur
5 Behandlung und/oder Prophylaxe von coronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Störungen der Hirnleistung, ischämischen Gehirnerkrankungen, peripheren Durchblutungsstörungen, Funktionsstörungen der Niere und Nebenniere, bronchospastischen und vaskulär bedingten Erkrankungen der Atemwege, Natriumretention und Ödemen eingesetzt werden.

Da die Verbindung der Formel (I) überraschenderweise PPAR γ Aktivität aufweist, kann die
10 Verbindung der Formel (I) deshalb verwendet werden in Arzneimittel, die den Blutzuckerspiegel kontrollieren, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Diabetes Mellitus oder zur Behandlung von Patienten mit abnormaler PPAR γ Funktion.

Aufgrund der PPAR γ Aktivität kann die Verbindung der Formel (I) nicht nur zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels bei Patienten mit Diabetes Mellitus oder bei prä-diabetischen Patienten eingesetzt
15 werden, sondern auch zur Verbesserung des Lipidmetabolismus oder zur Behandlung von Arteriosklerose.

Ebenso können Patienten mit metabolischem Syndrom, Syndrom X, beeinträchtigter Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance (IGT)), Insulin Resistenz oder beeinträchtigtem Nüchtern-glucosewert (impaired fasting glucose (IFG)). Diese Patienten können einen erhöhten Blutzuckerspiegel besitzen
20 von 110 mg/dL oder höher. Beispiele einer abnormalen PPAR γ Aktivität können proliferative, autoimmunologische, immunomodulatorische oder entzündliche Erkrankungen sein.

Ausführungsbeispiele

NMR, LC-MS- und HPLC-Methoden:

Methode 1 (Standardbedingungen für die analytische HPLC):

25 Säule: XTerra 3.9 x 150 WAT 186000478; Temperatur: RT; Fluß: 1 ml/min;

Eluent A: 10 ml 70% Perchlorsäure in 2.5 l Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 0.0 min 20%B
→ 1 min 20%B → 4 min 90%B → 9 min 90%B → 10 min 20%B.

Methode 2 (Standardbedingungen für LC-MS; MHZ-Z1-HYD-1):

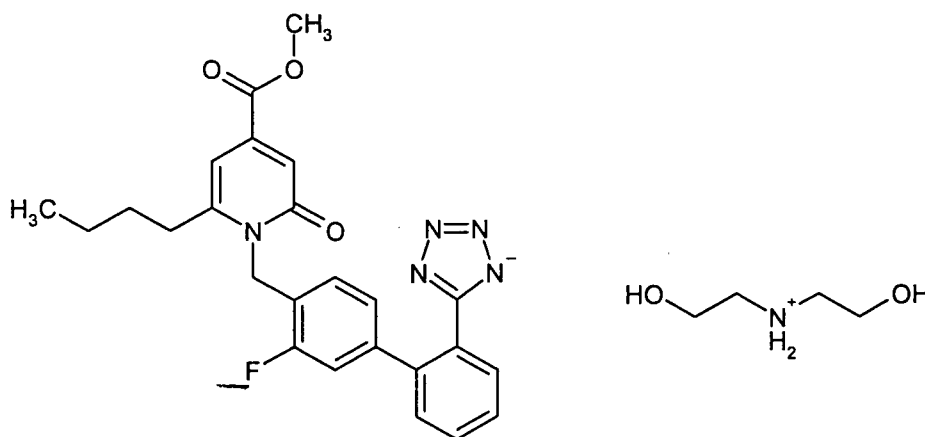
Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A
 5 → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

NMR:

NMR-Messungen wurden an einem Bruker DMX500 mit einer Protonenfrequenz von 500,13 MHz durchgeführt. Proben wurden in DMSO-d₆ gelöst und bei einer Temperatur von 302K gemessen.

10 **Beispiel 1:**

2-hydroxy-N-(2-hydroxyethyl)ethanaminium 5-(4'-{[6-butyl-4-(methoxycarbonyl)-2-oxo pyridin-1(2H)-yl]methyl}-3'-fluorobiphenyl-2-yl)tetrazol-1-id



a) amorphe Form:

15 5 g (10,83 mmol) Methyl 6-butyl-1-{[3-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-2-oxo-1,2-dihydropyridine-4-carboxylate (Embusartan) werden in 50 ml Dioxan und 5 ml Methanol aufgenommen und mit 1,14 g (10,83 mmol) Diethanolamin versetzt. Nach 2 min Behandlung im Ultraschallbad entsteht eine klare Lösung. Die Mischung wird im Hoch-vakuum bei Raumtemperatur eingengt, wobei das Dioxan gefriert. Der Kolbeninhalt wird anschließend lyophilisiert.
 20 Das Lyophilisat wird nochmals in Dioxan aufgenommen und erneut lyophilisiert. Man erhält das Salz in quantitativer Ausbeute.

HPLC (Methode 1): R_t = 5,28 min;

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2,21$ min; $m/z = 462$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.88$ (t, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 3.0 (t, 4H), 3.63 (t, 4H), 3.88 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 1H).

5 b) kristalline Form:

6,1 g (10,9 mmol) des unter a) hergestellten Salzes werden in 3 ml einer Mischung aus 85% n-Butanol und 15% Wasser bei RT gerührt. Nach 7 Tagen wird über eine Fritte abgesaugt und 1h mit Luft trockengesaugt. Man trocknet weitere 5 Tage an der Luft. Man erhält 3,94 g (64%) einer kristallinen Substanz.

10 TLC: Acetonitril/Wasser (20/1); $R_f = 0.26$

HPLC (Methode 1): $R_t = 5,28$ min;

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2,21$ min; $m/z = 462$ ($M+H$)⁺

Das NMR-Spektrum ist identisch mit dem vor der Verrührung gemessenen NMR-Spektrum.

Kristallinität und Hygroskopizität:

- 15 Die hohe Schmelzenthalpie (108 J/g) von Beispiel 1 b), die mit einem Differential Scanning Calorimeter (DSC, Abb. 1) bestimmt wurde, und das Röntgendiffraktogramm (Abb. 2) zeigen, dass Beispiel 1 b) als kristallines Salz vorliegt. Das Schmelzverhalten (DSC-Schmelzpunkt 136°C, Abb. 1, rote Kurve) zeigt, dass das untersuchte Salz eine hohe Reinheit hat. Beispiel 1 b) ist nicht hygroskopisch. Das TGA-Thermogramm (Thermogravimetric Analysis, Abb. 1, schwarze Kurve) zeigt
- 20 keinen Masseverlust zwischen Raumtemperatur und 100°C. Während Lagerung bei hoher relativer Feuchte (85 % r. h. bei 25°C, eine Woche) nimmt der TGA-Masseverlust nur um 0,1 % zu.

Die DSC- und TGA-Thermogramme wurden mit einem DSC 7 und TGA 7 Analysen- System von Perkin Elmer aufgenommen. Das Röntgendiffraktogramm wurde mit einem Stoe-Transmissionsdiffraktometer registriert.

25 **Stabilitätsuntersuchungen**

pH-Stabilität:

0,3 mg des Beispiels 1 b) werden in einem 2 ml HPLC-Vial eingewogen und mit 0,5 ml Acetonitril versetzt. Zum Lösen der Substanz wird das Probengefäß für ca. 10 Sekunden ins Ultraschallbad

getaucht. Anschließend werden 0,5 ml der jeweiligen Pufferlösung zugefügt und die Probe erneut im Ultraschallbad behandelt.

Eingesetzte Pufferlösungen:

- pH 2: 0,03 M Citronensäure; 0,061 M Natriumchlorid; 0,0082 M Salzsäure
- 5 pH 4: 0,056 M Citronensäure; 0,044 M Natriumchlorid; 0,068 M Natronlauge
- pH 6: 0,06 M Citronensäure; 0,160 M Natronlauge
- pH 6,5: (6,186 g Natriumchlorid + 3,954 g Natriumdihydrogenphosphat) / l mit 1N NaOH auf pH 6,5 eingestellt
- pH 7,5: (1,23 g Citronensäure wasserfrei + 22,65 g Dinatriumhydrogenphosphat) / l
- 10 pH 8: 0,013 M Borax; 0,021 M Salzsäure
- pH 9: 0,013 M Borax; 0,0046 M Salzsäure

Über einen Zeitraum von 24 h bei 37°C werden stündlich jeweils 5 µl der Probenlösung per HPLC bezüglich ihres Gehalts an Wirkstoff analysiert. Quantifiziert wird über die Flächenprozentage der Peaks.

- 15 HPLC Methode: Agilent 1100 mit DAD (G1314A), binärer Pumpe (G1312A), Autosampler (G1329A), Säulenofen (G1316A); Thermostat (G1330A)

Säule: Kromasil 100 C18 60 x 2,1 3,5µ;

Säulentemperatur: 37°C;

Eluent A: Wasser + 5 ml Perchlorsäure/l

- 20 Eluent B: Acetonitril;

Gradient: 0-1,0 min 98% A, 2% B; 1,0-9,0 min 2%, A 98% B; 9,0-13,0 min 2% A, 98% B; 13,0-13,5 min 98% A, 2% B; 13,5-15,0 98% A, 2% B.

Flussrate: 0,75 ml/min;

Detektion: 210 nm.

- 25 Ergebnisse:

Die Stabilität des Beispiels 1 b) wird wie folgt charakterisiert:

	Puffer pH	Gehalt in %
nach 24 h bei 37°C	2,0	100,0
nach 24 h bei 37°C	4,0	100,0
nach 24 h bei 37°C	6,0	100,0
nach 24 h bei 37°C	6,5	100,0
nach 24 h bei 37°C	7,5	97,0
nach 24 h bei 37°C	8,0	83,0
nach 24 h bei 37°C	9,0	4,0

Thermische Stabilität:

10 mg des Beispiels 1 b) werden in eine 10 ml Braunglasflasche überführt und mit einem Gummistopfen inklusive Bördelkappe fest verschlossen. Die Flasche wird für eine Woche im Trockenschrank von WTB binder(VD23) bei 90°C gelagert. Nach dieser Zeit werden 0,3 mg entnommen und in 1,0 ml Wasser/Acetonitril 1:1 gelöst. Diese Probe wird per HPLC unter den oben beschriebenen Bedingungen analysiert.

Als Vergleich dient das Chromatogramm der Testverbindung zum Zeitpunkt t_0 vor Einlagerung.

10 Ergebnisse:

Für das Beispiel 1 b) ergibt sich nach Lagerung von 7 Tagen bei 90°C ein Gehalt von 93,6% Wirkstoff bezogen auf den Ausgangswert von 100%.

Im Vergleich dazu ergibt sich für das bekannte Embusartan-Kalium-Salz, beschrieben in EP 0 594 019, nach Lagerung von 7 Tagen bei 90°C ein Gehalt von 33 % Wirkstoff bezogen auf den Ausgangswert von 97%.

Bestimmung der Löslichkeit:

Die Testverbindung wird in Wasser oder wässrigem Puffer (spezifiziert bei den Löslichkeitsergebnissen) gelöst. Diese Lösung wird 24h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Ultra-Zentrifugation bei 224 000g für 30 min. wird der Überstand mit DMSO verdünnt und per HPLC analysiert. Quantifiziert wird über eine Zwei-Punkt Kalibrationskurve der Testverbindung in DMSO. Die Löslichkeit wird in mg/l ausgedrückt.

HPLC Methode: Agilent 1100 mit DAD (G1315A), quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) and Säulenthmostat (G1316A); Säule: Zorbax Extend-C18 3.5 μ ; Temperatur: 40°C; Eluent A: Wasser/Phosphorsäure pH2; Eluent B: Acetonitril; Flussrate: 0.7 mL/min; Gradient: 0–0.5 min 85% A, 15% B; Rampe: 0.5-3 min 10%, A 90% B; 3–3.5 min 10% A, 90% B; Rampe: 3.5-4 min 85% A, 15% B; 4-5 min 85% A, 15% B.

Ergebnisse:

Beispiel 1 b) wird für die Löslichkeit wie folgt charakterisiert:

pH	SOL [mg/l]
6,6	420

Ein Abbau wird nicht beobachtet.

10 Im Vergleich dazu wird Embusartan für die Löslichkeit wie folgt charakterisiert:

pH	SOL [mg/l]
2	4
4	11
6	240

Oberhalb pH 6 wird ein signifikanter Abbau des Methylesters zur Carbonsäure beobachtet.

Im weiteren Vergleich dazu wird das Embusartan-Kaliumsalz für die Löslichkeit wie folgt charakterisiert:

pH	SOL [mg/l]
2,0	4,6

15

Oberhalb pH 2 wird bereits ein Abbau des Methylester zur Carbonsäure beobachtet.

Methode

A) Radiotelemetrische Blutdruckmessung an wachen Ratten

Für die im Folgenden beschriebene Blutdruckmessung an wachen Ratten wird ein im Handel erhältliches Telemetriesystem der Firma DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USA eingesetzt.

20

Das System besteht aus 3 Hauptkomponenten:

1. Implantierbare Sender

2. Empfänger, die über einen Multiplexer mit einem
3. Datenakquisitionscomputer verbunden sind.

Die Telemetrieanlage ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung von Blutdruck Herzfrequenz und Körperbewegung an wachen Tieren in ihrem gewohnten Lebensraum.

5 Tiermaterial

Die Untersuchungen werden an ausgewachsenen weiblichen Ratten mit einem Körpergewicht von >200 g durchgeführt. Die Versuchstiere werden nach Senderimplantation einzeln in Makrolon - Käfigen Typ 3 gehalten. Sie haben freien Zugang zu Standardfutter und Wasser.

- Der Tag – Nacht – Rhythmus im Versuchslabor wird per Raumbeleuchtung um 6:00 Uhr morgens
10 und um 19:00 Uhr abends gewechselt.

Senderimplantation

- Die eingesetzten Telemetriesender Ratte(TAM PA – C40, DS) werden den Versuchstieren mindestens 14 Tage vor dem ersten Versuchseinsatz unter aseptischen Bedingungen chirurgisch implantiert. Die so instrumentierten Tiere sind nach Abheilen der Wunde und Einwachsen des
15 Implantats wiederholt Einsetzbar.

- Zur Implantation werden die nüchternen Tiere mit Pentobabital (Nembutal, Sanofi: 50mg/kg i.p.) narkotisiert und an der Bauchseite weiträumig rasiert und desinfiziert. Nach Eröffnung des Bauchraumes entlang der Linea alba wird der flüssigkeitsgefüllte Meßkatheter des Systems oberhalb der Bifurcation nach cranial in die Aorta descendens eingesetzt und mit Gewebekleber
20 (VetBonD TM, 3M) befestigt. Das Sendergehäuse wird intraperitoneal an der Bauchwandmuskulatur fixiert und die Wunde wird schichtweise verschlossen.

Postoperativ wird zur Infektionsprophylaxe ein Antibiotikum verabreicht (Tardomyocel COMP Bayer 1ml/kg s.c.)

Substanzen und Lösungen

- 25 Wenn nicht anders beschrieben werden die zu untersuchenden Substanzen jeweils einer Gruppe von Tieren (n = 6) per Schlundsonde oral verabreicht. Entsprechend einem Applikationsvolumen von 5 ml/kg Körpergewicht werden die Testsubstanzen in geeigneten Lösungsmittelgemischen gelöst oder in 0,5% iger Tylose suspendiert.

Eine Lösungsmittel- behandelte Gruppe von Tieren wird als Kontrolle eingesetzt.

Versuchsablauf

Die vorhandene Telemetrie – Meßeinrichtung ist für 24 Tiere konfiguriert. Jeder Versuch wird unter einer Versuchsnummer registriert (VJahr Monat Tag).

5 Den in der Anlage lebenden instrumentierten Ratten ist jeweils eine eigene Empfangsantenne zugeordnet (1010 Receiver, DSI).

Die implantierten Sender sind über einen eingebauten Magnetschalter von außen aktivierbar. Sie werden bei Versuchsvorlauf auf Sendung geschaltet. Die ausgestrahlten Signale können durch ein Datenakquisitionssystem (DataquestTM A.R.T. for WINDOWS, DSI) online erfasst und entsprechend aufgearbeitet werden. Die Ablage der Daten erfolgt jeweils in einem hierfür
10 eröffneten Ordner der die Versuchsnummer trägt.

Im Standartablauf werden über je 10 Sekunden Dauer gemessen

- Systolischer Blutdruck (SBP)
- Diastolischer Blutdruck (DBP)
- Arterieller Mitteldruck (MAP)
- 15 • Herzfrequenz (HR)
- Aktivität (ACT)

Die Messwerterfassung wird rechnergesteuert in 5 Minuten Abständen wiederholt. Die als Absolutwert erhobenen Quelldaten werden im Diagramm mit dem aktuell gemessenen Barometerdruck korrigiert und in Einzeldaten abgelegt. Weitere technische Details sind der
20 umfangreichen Dokumentation der Herstellerfirma (DSI) zu entnehmen.

Wenn nicht anders beschrieben erfolgt die Verabreichung der Prüfsubstanzen am Versuchstag um 9.00 Uhr. Im Anschluss an die Applikation werden die oben beschriebenen Parameter 24 Stunden gemessen.

Auswertung

25 Nach Versuchsende werden die erhobenen Einzeldaten mit der Analysis-Software (DATAQUESTTM A. R.T. TM ANALYSIS) sortiert. Als Leerwert werden hier 2 Stunden vor Applikation angenommen, so das der selectierte Datensatz den Zeitraum von 7:00 Uhr am Versuchstag bis 9:00 Uhr am Folgetag umfasst.

Die Daten werden über eine voreinstellbare Zeit durch Mittelwertbestimmung geglättet (15 Minuten Average, 30 Minuten Average) und als Textdatei auf einen Datenträger übertragen. Die so vorsortierten und komprimierten Messwerte werden in Excel-Vorlagen übertragen und tabellarisch dargestellt. Die Ablage der erhobenen Daten erfolgt pro Versuchstag in einem eigenen Ordner, der die Versuchsnummer trägt. Ergebnisse und Versuchsprotokolle werden in Papierform nach Nummern sortiert in Ordnern abgelegt.

Ergebnis

Nach Applikation von 30 mg/kg p.o. der Verbindung der Formel (I) wird die Maximalwirkung im Vergleich zu Embusartan (30 mg/kg p.o.) um 50% verstärkt. Die Wirkdauer wird tendenziell verlängert, wobei die reflektorische Tachykardie nicht verstärkt wird.

B) Zellulärer Transaktivierungs-Assay:

Testprinzip:

Ein zellulärer Assay wird eingesetzt zur Identifizierung von Aktivatoren des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors gamma (PPAR-gamma).

Da Säugetierzellen verschiedene endogene nukleäre Rezeptoren enthalten, die eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse komplizieren könnten, wird ein etabliertes Chimärensysteem eingesetzt, in dem die Liganden-Bindungsdomäne des humanen PPAR γ -Rezeptors an die DNA-Bindungsdomäne des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 fusioniert wird. Die so entstehende GAL4-PPAR γ -Chimäre wird in CHO- Zellen mit einem Reporterkonstrukt co-transfiziert und stabil exprimiert.

Klonierung:

Das GAL4-PPAR γ -Expressions-Konstrukt enthält die Ligandenbindungsdomäne von PPAR γ (Aminosäuren 203-506), welche PCR-amplifiziert wird und in den Vektor pcDNA3.1 hineinkloniert wird. Dieser Vektor enthält bereits die GAL4- DNA-Bindungsdomäne (Aminosäuren 1-147) des Vektors pFC2-dbd (Stratagene). Das Reporterkonstrukt, welches fünf Kopien der GAL4-Bindestelle, vorgeschaltet vor einem Thymidinkinasepromoter enthält, führt zur Expression der Firefly-Luciferase (Photinus pyralis) nach Aktivierung und Bindung von GAL4-PPAR γ .

Transaktivierungs-Assay: Luciferase-Reporter

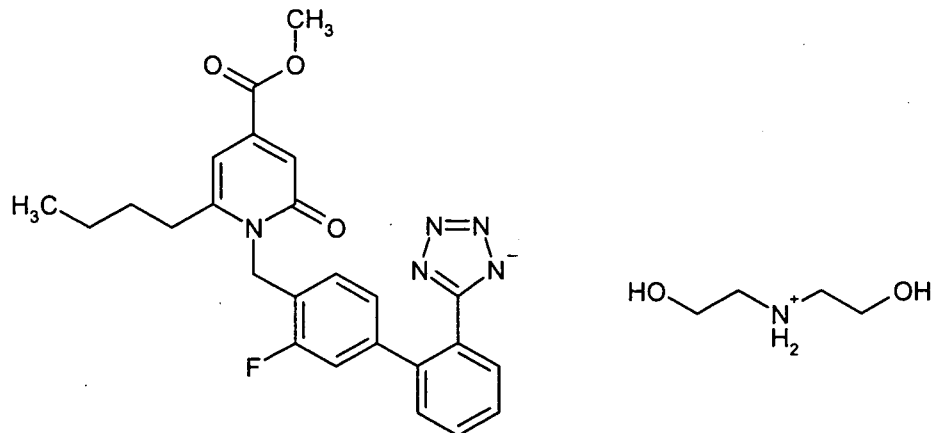
- CHO (chinese hamster ovary)-Zellen werden in DMEM/F12-Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum, 1% Penicillin/ Streptomycin (GIBCO), mit einer Zelldichte von 2×10^3 Zellen pro well in einer 384 well-Platte (Greiner) ausgesät. Nach
- 5 Kultivierung über 48 h bei 37°C werden die Zellen stimuliert. Dazu werden die zu prüfenden Substanzen in CHO-A-SFM- Medium (GIBCO), supplementiert mit 2,5% fötalem Kälberserum, 1% Penicillin/Streptomycin (GIBCO) aufgenommen und zu den Zellen dazu gegeben. Nach einer Stimulationszeit von 24 Stunden wird die Luciferaseaktivität mit Hilfe einer Videokamera gemessen. Die gemessenen relativen Lichteinheiten ergeben in Abhängigkeit von der
- 10 Substanzkonzentration eine sigmoide Stimulationskurve. Die Berechnung der EC_{50} -Werte erfolgt mit Hilfe des Computerprogramms GraphPad PRISM (Version 3.02).

Ergebnis:

Die Verbindung der Formel (I) zeigt einen EC_{50} von 17 μ M.

Patentansprüche:

1. 2-Hydroxy-N-(2-hydroxyethyl)ethanaminium 5-(4'-{[6-butyl-4-(methoxycarbonyl)-2-oxo-pyridin-1(2H)-yl]methyl}-3'-fluorobiphenyl-2-yl)tetrazol-1-id entsprechend der Verbindung der Formel (I)



5

(I).

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass Embusartan mit Diethanolamin in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt wird.
3. Arzneimittel enthaltend mindestens die Verbindung der Formel (I) ein oder mehrere inerte, nichttoxische, pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe.
- 10 4. Arzneimittel gemäß Anspruch 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von arterieller Hypertonie, Atherosklerose, coronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Störungen der Hirnleistung, ischämischen Gehirnerkrankungen, peripheren Durchblutungsstörungen, Funktionsstörungen der Niere und Nebenniere, bronchospastischen und vaskulär bedingten Erkrankungen der Atemwege, Natriumretention und Ödemen.
- 15 5. Verwendung der Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von arterieller Hypertonie, Atherosklerose, coronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Störungen der Hirnleistung, ischämischen Gehirnerkrankungen, peripheren Durchblutungsstörungen, Funktionsstörungen der Niere und Nebenniere, bronchospastischen und vaskulär bedingten Erkrankungen der Atemwege,
- 20 Natriumretention und Ödemen.
6. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von arterieller Hypertonie, Atherosklerose, coronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Störungen der Hirnleistung, ischämischen Gehirnerkrankungen, peripheren Durchblutungsstörungen, Funktionsstörungen der Niere und Nebenniere, bronchospastischen und vaskulär bedingten Erkrankungen der Atemwege,

Natriumretention und Ödemen durch Verabreichung einer pharmazeutisch wirksamen Menge an der Verbindung der Formel (I).

7. Verwendung der Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Diabetes Mellitus oder zur Behandlung von Patienten mit abnormaler PPAR γ Funktion.
- 5

Fig. 1:

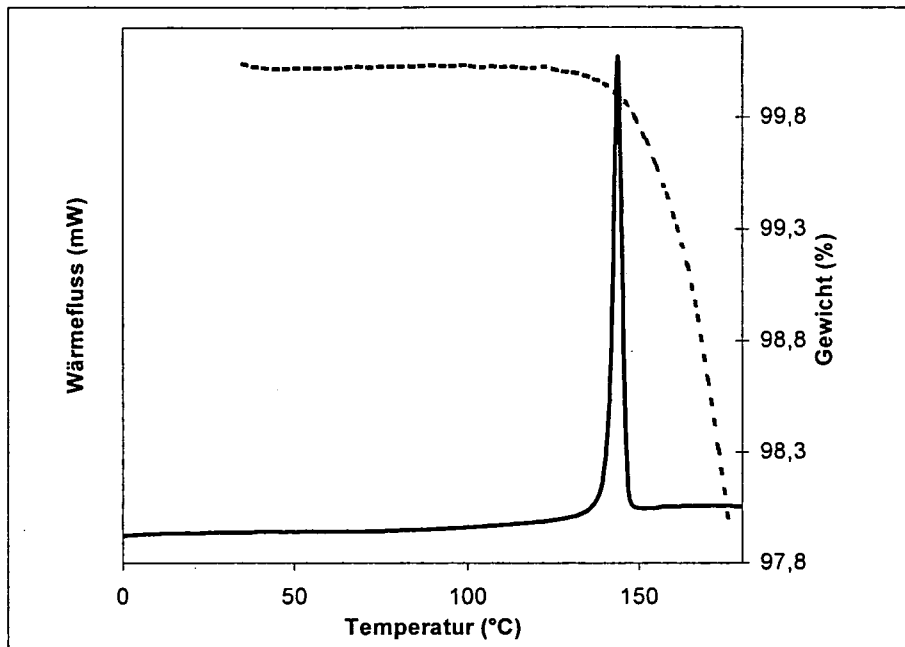
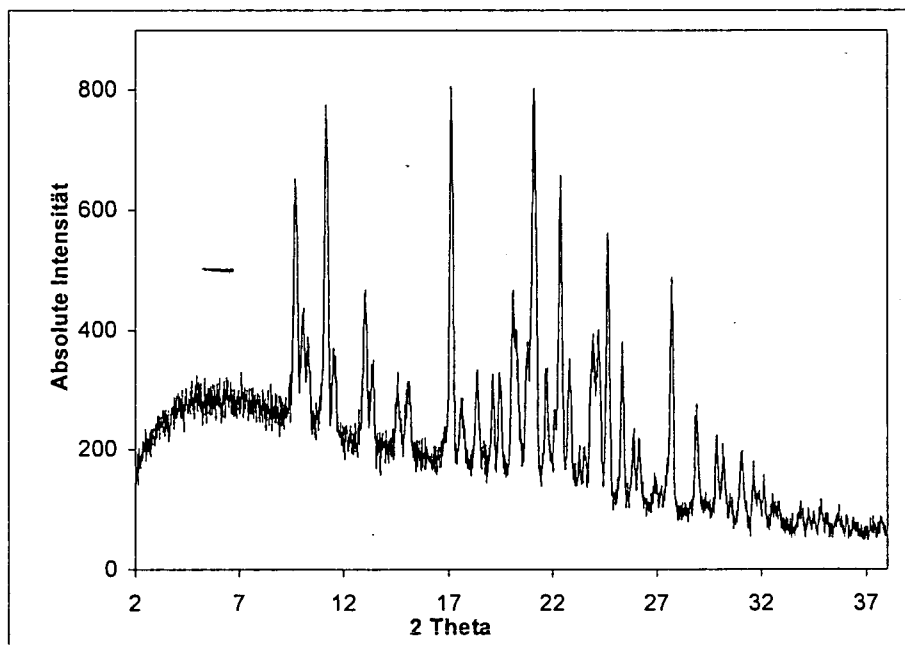


Fig. 2:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005934

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/10

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)
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.
Y	EP 0 542 059 A (BAYER AG) 19 May 1993 (1993-05-19) cited in the application page 5; examples -----	1-7
Y	EP 0 594 019 A (BAYER AG) 27 April 1994 (1994-04-27) cited in the application page 3; examples 1,37,46 -----	1-7
A	DE 196 27 421 A1 (BAYER AG, 51373 LEVERKUSEN, DE) 15 January 1998 (1998-01-15) page 2 - page 3; examples -----	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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

9 October 2006

Date of mailing of the international search report

16/10/2006

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

Menegaki, Fotini

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/005934

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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 claim 6 relates 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/005934

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0542059	A	19-05-1993	AT 135700 T 15-04-1996
			AU 659235 B2 11-05-1995
			AU 2823292 A 13-05-1993
			CA 2082306 A1 12-05-1993
			CN 1072180 A 19-05-1993
			CZ 9203380 A3 15-09-1993
			DE 4221583 A1 13-05-1993
			DK 542059 T3 22-07-1996
			ES 2086046 T3 16-06-1996
			FI 925100 A 13-05-1993
			GR 3019398 T3 30-06-1996
			HU 67018 A2 30-01-1995
			IL 103688 A 18-02-1997
			JP 5255258 A 05-10-1993
			MX 9206305 A1 01-05-1993
			NO 924172 A 14-05-1993
			NZ 245073 A 27-02-1996
			RU 2100350 C1 27-12-1997
			SK 338092 A3 04-11-1998
			US 5356911 A 18-10-1994
EP 0594019	A	27-04-1994	AT 189893 T 15-03-2000
			AU 670315 B2 11-07-1996
			AU 4754193 A 05-05-1994
			CA 2108814 A1 24-04-1994
			CN 1089260 A 13-07-1994
			CZ 9302217 A3 18-05-1994
			DE 4319041 A1 28-04-1994
			DK 594019 T3 03-07-2000
			ES 2145021 T3 01-07-2000
			FI 934646 A 24-04-1994
			GR 3033207 T3 31-08-2000
			HU 65819 A2 28-07-1994
			IL 107333 A 04-01-1998
			JP 6199838 A 19-07-1994
			MX 9306419 A1 31-05-1994
			NO 933591 A 25-04-1994
			NZ 250002 A 28-03-1995
			PT 594019 T 31-08-2000
			SK 116993 A3 09-11-1994
DE 19627421	A1	15-01-1998	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/005934

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D401/10

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

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*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 542 059 A (BAYER AG) 19. Mai 1993 (1993-05-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 5; Beispiele	1-7
Y	EP 0 594 019 A (BAYER AG) 27. April 1994 (1994-04-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 3; Beispiele 1,37,46	1-7
A	DE 196 27 421 A1 (BAYER AG, 51373 LEVERKUSEN, DE) 15. Januar 1998 (1998-01-15) Seite 2 - Seite 3; Beispiele	1-7

☐ 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

9. Oktober 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/10/2006

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

Menegaki, Fotini

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 Anspruch 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

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/005934

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0542059	A	19-05-1993	AT	135700 T	15-04-1996
			AU	659235 B2	11-05-1995
			AU	2823292 A	13-05-1993
			CA	2082306 A1	12-05-1993
			CN	1072180 A	19-05-1993
			CZ	9203380 A3	15-09-1993
			DE	4221583 A1	13-05-1993
			DK	542059 T3	22-07-1996
			ES	2086046 T3	16-06-1996
			FI	925100 A	13-05-1993
			GR	3019398 T3	30-06-1996
			HU	67018 A2	30-01-1995
			IL	103688 A	18-02-1997
			JP	5255258 A	05-10-1993
			MX	9206305 A1	01-05-1993
			NO	924172 A	14-05-1993
			NZ	245073 A	27-02-1996
			RU	2100350 C1	27-12-1997
			SK	338092 A3	04-11-1998
			US	5356911 A	18-10-1994
EP 0594019	A	27-04-1994	AT	189893 T	15-03-2000
			AU	670315 B2	11-07-1996
			AU	4754193 A	05-05-1994
			CA	2108814 A1	24-04-1994
			CN	1089260 A	13-07-1994
			CZ	9302217 A3	18-05-1994
			DE	4319041 A1	28-04-1994
			DK	594019 T3	03-07-2000
			ES	2145021 T3	01-07-2000
			FI	934646 A	24-04-1994
			GR	3033207 T3	31-08-2000
			HU	65819 A2	28-07-1994
			IL	107333 A	04-01-1998
			JP	6199838 A	19-07-1994
			MX	9306419 A1	31-05-1994
			NO	933591 A	25-04-1994
			NZ	250002 A	28-03-1995
			PT	594019 T	31-08-2000
			SK	116993 A3	09-11-1994
DE 19627421	A1	15-01-1998	KEINE		