

(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
10. Januar 2008 (10.01.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/003299 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/135 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2007/001176

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Juli 2007 (03.07.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 031 813.7 7. Juli 2006 (07.07.2006) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL [DE/DE]; Christian-Albrechts-Platz 4, 24118 Kiel (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CLEMENT, Bernd [DE/DE]; Johann-Fleck-Str. 27, 24106 Kiel (DE). HEBER, Dieter [DE/DE]; Am Hang 4, 24113 Molfsee (DE). BLUHM, Uilvi [DE/DE]; Bürgermeister-Dreows-Str. 34, 24119 Kronshagen (DE). BUSS, Uwe [DE/DE]; Eckernförder Str. 78, 24116 Kiel (DE). FRIEDRICH, Friederike [DE/DE]; Boiestr. 4, 24114 Kiel (DE).

(74) Anwalt: LOBEMEIER, Landolf; Boehmert & Boehmert, Niemannsweg 133, 24105 Kiel (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, 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, MT, 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).

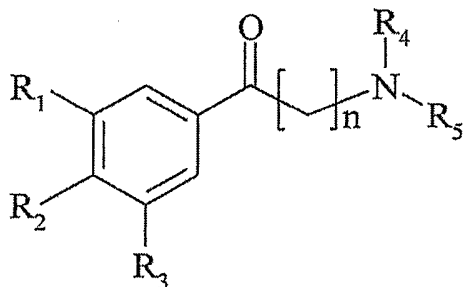
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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: BASIC ACETOPHENONES AS INHIBITORS OF NO-SYNTASES

(54) Bezeichnung: BASISCHE ACETOPHENONE ALS HEMMSTOFFE VON NO-SYNTASEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the use of the substance characterised by the general structural formula (I) for producing an agent that inhibits enzymatic activity of the NO-synthase, wherein R₁, R₂, R₃, R₄ and/or R₅ represent hydrogen, an alkyl group, an aryl group or a heterocyclic group and n is 2 or 3.

(57) Zusammenfassung: Verwendung des durch die allgemeine Strukturformel (I) gekennzeichneten Stoffs zur Herstellung eines Mittels, das die enzymatische Aktivität der NO-Synthase hemmt, wobei R₁, R₂, R₃, R₄ und/oder R₅ Wasserstoff, eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine

heterocyclische Gruppe und n gleich 2 oder 3 ist.

WO 2008/003299 A1

5 Basische Acetophenone als Hemmstoffe von NO-Synthasen

Die Erfindung betrifft basische Acetophenone als Hemmstoffe von NO-Synthasen und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

- 10 NO-Synthasen (NOS) katalysieren die Umsetzung der Aminosäure L-Arginin zu Stickstoffmonoxid (NO) und L-Citrullin. Aufgrund der Beteiligung einer Überproduktion von Stickstoffmonoxid in zahlreichen pathophysiologischen Prozessen (Stuehr, 1999, Biochim Biophys Acta, 1411, 217-230) wird die Entwicklung von Hemmstoffen der NO-Synthasen als viel versprechende Strategie angesehen (Babu und Griffith, 1998, Curr Opin Chem Biol, 2, 491-500).
- 15 Eine verstärkende Wirkung auf das Krankheitsgeschehen von übermäßig produziertem Stickstoffmonoxid besteht beispielsweise bei der Alzheimerkrankheit (Dorheim *et al.*, 1994, Biochem Biophys Res Commun, 205, 659-665), Diabetes mellitus (Li und Förstermann, 2000, J Pathol, 190, 244-254), der Parkinsonkrankheit (Schulz *et al.*, 1995, J Neurochem, 64, 936-939), multipler Sklerose (Heales *et al.*, 1999, Biochim Biophys Acta, 1410, 215-228), rheumatoider Arthritis (Stefanovic-Racic *et al.*, 1993, Arthritis Rheum, 36, 1036-1046), dem septischen Schock (Crossin, 1991, Trends Biochem Sci, 1991, 16, 81-82), Asthma bronchiale (Ligget *et al.*, 1995, Am J Respir Crit Care Med, 152, 394-402), chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Boughton-Smith *et al.*, 1993, Lancet, 342, 338-340), und der Migräne (Olesen *et al.*, 1994, Trends Pharmacol Sci, 15, 149-153). Vor diesem Hintergrund wurden in
- 25 den letzten Jahren zahlreiche Hemmstoffe entwickelt, die sich z. T. auch in Tiermodellen für die erwähnten Krankheiten als wirksam erwiesen haben. Besonders viel versprechend ist die pharmakologische Blockade von NO-Synthasen bei solchen Schmerzgeschehen, die eine Entzündungskomponente beinhalten. Hier wirken im Tiermodell NOS-Inhibitoren sowohl auf der Nociceptorebene als auch auf der Weiterleitungsebene (Stegmann *et al.*, 2001, Anesthesiol
- 30 Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 36, 276-281). Leider konnte bislang keiner dieser

Hemmstoffe zum Arzneistoff weiterentwickelt werden (Roman et al., 2002, Chem Rev, 102, 1179-1189).

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, Verbindungen bereitzustellen, die insbesondere als Hemmstoffe für NO-Synthasen wirken und sich als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln eignen.

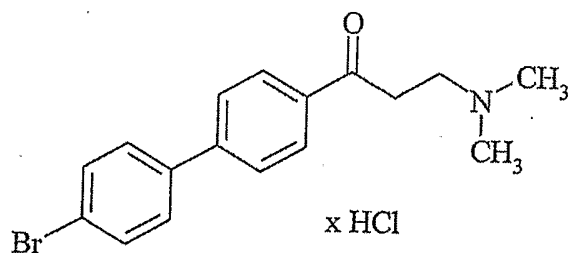
Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch die die Merkmale des Anspruchs 1. Die Unteransprüche geben vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung an.

10

Die erfindungsgemäße Verwendung der beanspruchten Substanzen betrifft auch diejenigen Substanzen, deren Substituenten R₁ bis R₅ jeweils gesättigt oder ungesättigt und/oder jeweils substituiert oder unsubstituiert sind, wobei die Substanzen auch als Tautomere in Form ihres Salzes oder ihrer Base vorliegen können.

15

Als ein charakteristisches Beispiel für eine der erfindungsgemäßen Substanzen, die inhibierend auf die NO-Synthase wirkt, ist 4'-(4-Bromphenyl)-3-dimethylaminopropiophenonhydrochlorid zu nennen:

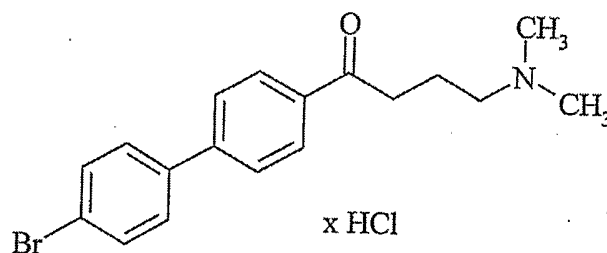


20

In einem *in vitro* Testsystem, bei dem L-Arginin in Anwesenheit von NO-Synthase zu L-Citrullin und Stickstoffmonoxid umgesetzt wird (Griess-Assay), bewirkt 4'-(4-Bromphenyl)-3-dimethylaminopropiophenonhydrochlorid eine konzentrationsabhängige Hemmung der im Zentralnervensystem vorkommenden bNOS von bis zu 88 %. Die Verbindung ist zwar literaturbekannt (Niwa, H., 1957, Tohoku Yakka Daigaku Kiyo, 4, 69-78), eine NOS-inhibierende Wirkung ist bisher jedoch nicht beschrieben worden.

25

Als ein weiteres Beispiel für eine der erfindungsgemäßen Substanzen ist die Verbindung 4'-(4-Bromphenyl)-4-dimethylaminobutyrophenonhydrochlorid zu nennen. Diese Substanz ist nicht literaturbekannt und bewirkt eine ebenfalls konzentrationsabhängige Hemmung der
5 bNOS von bis zu 99 %.



Die erfindungsgemäßen basischen Acetophenone stellen somit hochwirksame niedermolekulare Hemmstoffe von NO-Synthasen dar. Sie sind leicht und kostengünstig über Standardmethoden und in hoher Reinheit zu synthetisieren. Überraschenderweise hat sich herausgestellt, dass die erfindungsgemäßen Substanzen eine Selektivität für die im Zentralnervensystem vorkommende bNOS aufweisen, die mit neuronalen Krankheiten wie Alzheimerkrankheit, Parkinsonkrankheit, multipler Sklerose und Migräne in Verbindung gebracht wird. In diesem
15 Zusammenhang ist es von besonderer Bedeutung, dass die erfindungsgemäßen Hemmstoffe, aliphatische Amine mit lipophilem Rest, nach oraler Aufnahme und Resorption über das Darmepithel dazu in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.

Die konzentrationsabhängige Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Substanzen wird in den
20 vorliegenden Abbildungen genauer dargestellt. Es zeigt dabei

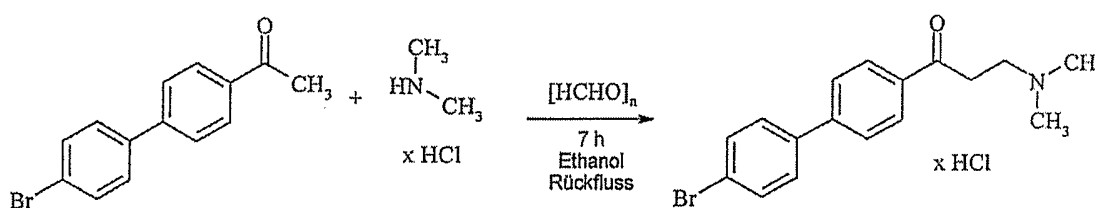
Fig. 1 die Aktivität der bNOS in Abhängigkeit von der Konzentration an 4'-(4-Bromphenyl)-3-dimethylaminopropiophenonhydrochlorid

25 Fig. 2 die Aktivität der bNOS in Abhängigkeit von der Konzentration an 4'-(4-Bromphenyl)-4-dimethylaminobutyrophenonhydrochlorid

Sowohl in Fig. 1 als auch in Fig. 2 wird die Aktivität der bNOS anhand der Nitritentstehung gemessen. Nitrit ist das Endprodukt von Stickstoffmonoxid in sauerstoffhaltiger wässriger Lösung. Kontrollinkubationen mit sämtlichen Cofaktoren, jedoch ohne Hemmstoffzusatz, wurden auf 100 % festgelegt. Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung von drei Inkubationen angegeben, die jeweils doppelt vermessen wurden.

Die Synthese der erfindungsgemäßen NO-Synthase-Hemmstoffe und die Durchführung der z.T. in Fig. 1 und Fig. 2 dargestellten *in vitro* Tests zu deren Wirksamkeit werden im Folgenden näher erläutert.

Sämtliche erfindungsgemäßen Substanzen können nach gängigen Methoden hergestellt werden. Die Verbindungen mit der Kettenlänge $n = 2$ können durch Umsetzung teils substituierter Acetophenone mit Dimethylammoniumchlorid und Paraformaldehyd im Sinne einer Mannich-Reaktion erhalten werden. Die Acetophenonkomponenten wurden, soweit nicht kommerziell erhältlich, durch Friedel-Crafts-Acylierungen gewonnen. Die Reaktion ist im Folgenden beispielhaft für die Verbindung 4'-(4-Bromphenyl)-3-dimethylaminopropiophenonhydrochlorid dargestellt:

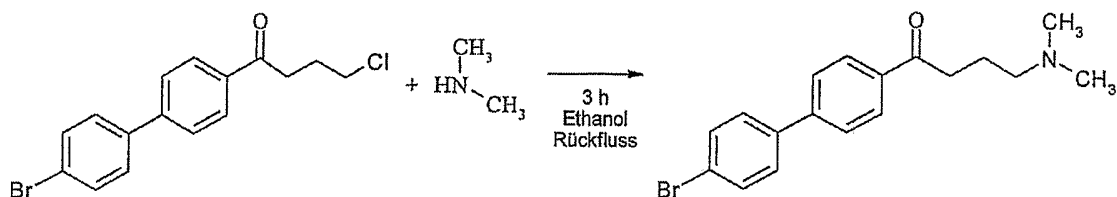


20

Verbindungen mit der Kettenlänge $n = 3$ wurden durch Reaktion von substituierten 4-Chlorbutyrophenonderivaten mit Dimethylamin im Sinne einer nucleophilen Substitution erhalten. Diese Reaktion ist im Folgenden beispielhaft für die Verbindung 4'-(4-Bromphenyl)-4-dimethylaminobutyrophenonhydrochlorid angegeben:

25

- 5 -



Die angegebene freie Base wurde anschließend als Hydrochlorid gefällt. Die Butyrophenon-
komponenten wurden, soweit nicht kommerziell erhältlich, ebenfalls durch Friedel-Crafts-
5 Acylierungen gewonnen.

Die Schmelzpunkte der synthetisierten Substanzen wurden an Schmelzpunktapparat BÜCHI
510 Gerät mit Mikroheiztisch Thermovar (Firma Reichert) aufgenommen. NMR-Spektren
wurden an einem Kernresonanzspektrometer Broker ARX 300 aufgenommen. Die Aufnah-
10 men von IR-Spektren (als KBr-Presslinge) erfolgten an einem Perkin-Elmer FT-IR 16 PC
Spectrometer. Massenspektren wurden an einem Gerät vom Typ Hewlett-Packard 5989 auf-
genommen. Elementaranalysen wurden am Institut für Anorganische Chemie der CAU zu
Kiel mittels eines CHNS-Analysators der Firma Hekatech GmbH bestimmt. Soweit nicht an-
ders angegeben wurden die Chemikalien in höchster Reinheit bei der Firma Sigma-Aldrich
15 GmbH bezogen. (6*R*)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin sowie die NO-Synthasen (bNOS, iNOS,
eNOS) wurden bezogen von der Firma Axxora GmbH. Von der Firma Merck KGaA stamm-
ten Calciumchlorid Hexahydrat, Dimethylsulfoxid, Ethylendiamintetraessigsäure, Naphthy-
lethylendiamindihydrochlorid sowie Nicotinamidadenindinucleotid-Tetranatriumsalz (redu-
zierte Form). Magnesiumchlorid Hexahydrat sowie L-Arginin wurde bei der Firma Fluka
20 Chemie GmbH bezogen. Acetonitril stammte von der Firma LGC Promochem GmbH. Cal-
modulin (gereinigt, aus Schweinehirn) stammte von der Firma Roche Diagnostics GmbH. Die
Vermessungen erfolgten an einem Spektralphotometer Varian Cary 50 Bio mit Water Peltier
System PCB 150 und Einmalküvetten mikro, Zentrumshöhe 15 mm, Volumen 70-550 µl
(Firma Varian GmbH).

25

Die Inkubationen der synthetisierten Substanzen mit den jeweiligen NO-Synthasen wurden
wie folgt durchgeführt:

die Standard-Inkubationsansätze hatten folgende Zusammensetzung:

- 60 µl einer Lösung aus dem Enzym (es handelte sich stets um rekombinante humane Isoenzyme), dem Substrat sowie den Cofaktoren
- 10 µl des jeweiligen Inkubationspuffers
- 10 µl einer zuvor in achtfacher Konzentration hergestellten Lösung der potenziellen Hemmstoffe, wobei ein Anlösen unter Verwendung von 10 % Dimethylsulfoxid erfolgte; bei Kontrollansätzen wurden statt der Hemmstoff-Lösung weitere 10 µl Puffer pipettiert.

10

Die Ansätze wurden nach Herstellung für 20 min (iNOS und eNOS) bzw. für 30 min (bNOS) im Schüttelwasserbad bei 37 °C inkubiert. Anschließend wurden jeweils 20 µl einer Lösung zupipettiert, die Natriumpyruvat (1,6 mM, im jeweiligen Inkubationspuffer) und Lactatdehydrogenase (20 U/ml, im jeweiligen Inkubationspuffer) enthielt. Nach einer weiteren Inkubation für 20 min im Schüttelwasserbad bei 37 °C wurden die Inkubationen durch Zugabe von je 50 µl eiskalten Acetonitrils abgestoppt. Dann wurden etwaige Niederschläge abzentrifugiert (ungekühlte Laborzentrifuge, 10.000 rpm, 5 min). Jeweils 120 µl der Überstände wurden mit 24 µl einer Lösung aus Sulfanilamid und Naphthylethylendiamindihydrochlorid versetzt. Nach 5 min Inkubation bei Raumtemperatur wurden die Lösungen bei der Wellenlänge 543 nm vermessen, wobei als Blindwert die erwähnte nicht-enzymhaltige Probe verwendet wurde. Beim Griess-Assay wird ausgenutzt, dass Stickstoffmonoxid sich in wässrigen Lösungen äquimolar zu Nitrit umsetzt (Ignarro *et al.*, 1993, Proc Natl Acad Sei USA, 90, 8103-8107). Das Nitrit kann quantitativ durch Reaktion mit Sulfanilamid und Naphthylethylendiamin in saurem Milieu bestimmt werden. Es entsteht ein Azofarbstoff, der spektralphotometrisch vermessen werden kann. Die Lösung enthielt Naphthylethylendiamindihydrochlorid 5,8 mM und Sulfanilamid 52 mM. Als Lösungsmittel wurde 1N HCl verwendet. Unter Bezugnahme auf die Kontroll-Ansätze, die keine Hemmstoffe enthielten, wurden die relativen Nitritbildungen ermittelt. Eine Übersicht über sämtliche in den Standard-Inkubationsansätzen verwendeten Zusätze und Konzentrationen von Substrat und Cofaktoren liefert die unten stehende Tabelle, als Lösungsmittel wurden die jeweiligen Inkubationspuffer verwendet. Im Falle des Tetrahydrobiopterins wurde aus Stabilitätsgründen 0,1 mM HCl benutzt:

15

20

25

30

Inkubationszusatz	Endkonzentration	Lagerung
L-Arginin (bNOS)	0,5 mM	4 °C
L-Arginin (iNOS und eNOS)	1 mM	4 °C
Tetrahydrobiopterin	10 µM	-20 °C
CaCl ₂ (bNOS und eNOS)	0,5 mM	4 °C
Calmodulin (bNOS und eNOS)	10 µg/ml	-20 °C
Flavinadenindinucleotid, reduzierte Form	5 µM	-20 °C
Flavinmononucleotid, reduzierte Form	5 µM	-20 °C
MgCl ₂ (iNOS)	1 mM	4 °C
Nicotinamiddinucleotid, reduzierte Form	0,5 mM	-20 °C

Puffer A (Inkubationen mit bNOS):

Der für bNOS-Inkubationen verwendete Puffer hatte folgende Zusammensetzung: Triethanolamin 50 mM, 2-Mercaptoethanol 10 mM, 3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio]propansulfat 1 mM, Ethylendiamintetraessigsäure 0,5 mM. Nach Herstellung wurde der pH-Wert auf 7,0 eingestellt.

Puffer B (Inkubationen mit iNOS und eNOS):

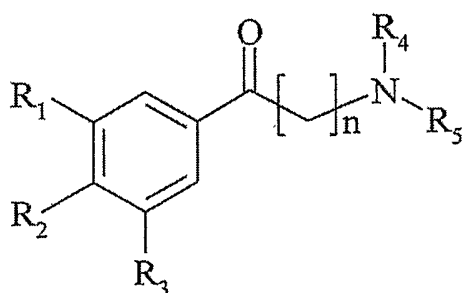
10 Puffer B bestand aus einer 50 mM und auf pH = 7,5 eingestellten Triethanolamin-Lösung.

P 5549

ANSPRÜCHE

5

1. Verwendung des durch die allgemeine Strukturformel (I) gekennzeichneten Stoffs



I

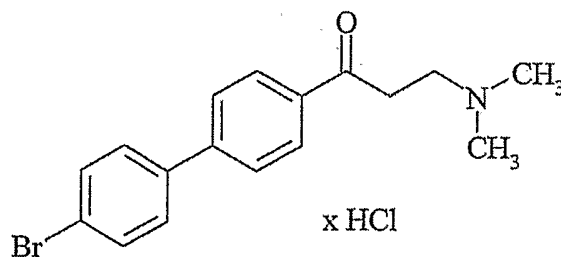
10

zur Herstellung eines Mittels, das die enzymatische Aktivität der NO-Synthase hemmt, wobei

- R₁, R₂, R₃, R₄ und/oder R₅ Wasserstoff, eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine heterocyclische Gruppe und
- n gleich 2 oder 3 ist.

15

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff 4'-(4-Bromphenyl)-3-dimethylaminopropiophenonhydrochlorid mit der Strukturformel (II)

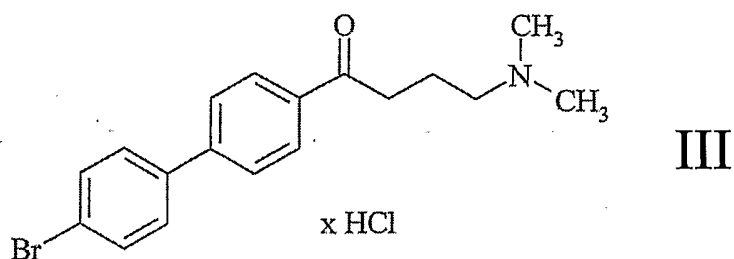


II

20

ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff 4'-(4-Bromphenyl)-4-dimethylaminobutyrophenonhydrochlorid mit der Strukturformel (III)



ist.

5

4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 und/oder R_2 und R_3 jeweils ein 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-gliedriges Ringsystem ausbilden.

10

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass R_4 und R_5 jeweils ein 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-gliedriges Ringsystem ausbilden.

15

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff ein Tautomer des Stoffs mit der Strukturformel (II) oder (III) ist.

20

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff als Salz oder als Base vorliegt.

25

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff die enzymatische Aktivität der bNOS hemmt.

9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel ein Mittel zur Behandlung von Alzheimer, Diabetes mellitus, Parkinson, multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, septischem Schock, Asthma bronchiale, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen oder Migräne ist.

1/1

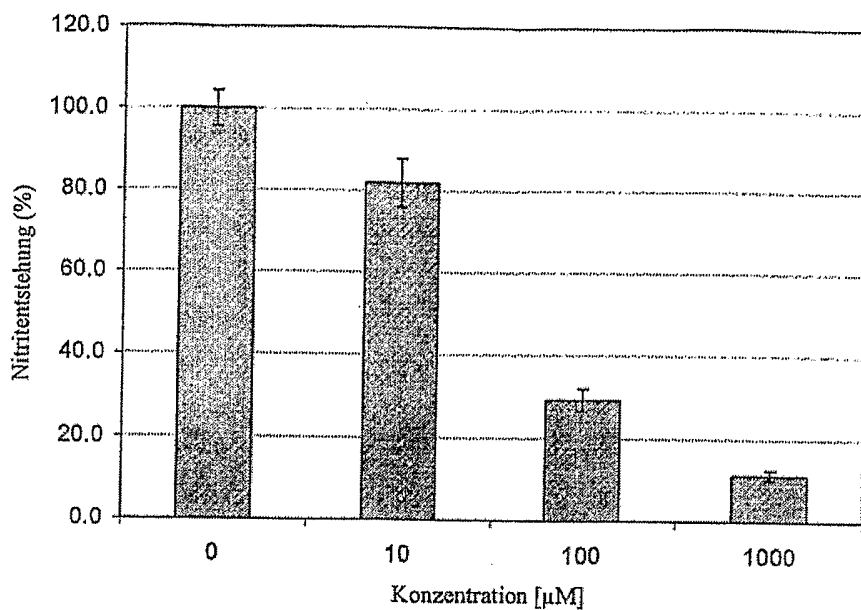


FIG. 1

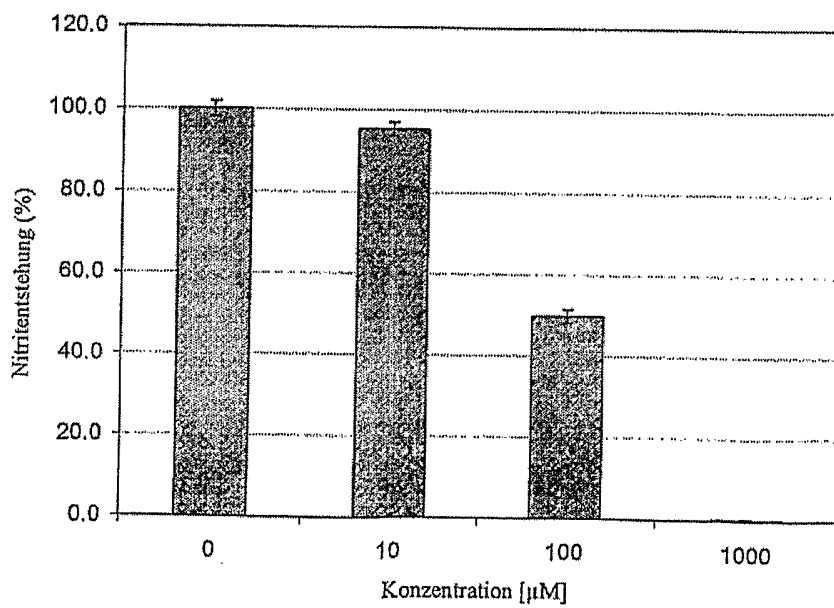


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2007/001176

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/135 A61P43/00				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P				
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, BIOSIS, EMBASE				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	AU 618 439 B2 (SANOFI SA) 19 December 1991 (1991-12-19) page 8 claims 1-9	1-9		
X	WO 2004/078755 A (GRUENTHAL GMBH [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; HENNIES HAGEN-HEINRICH [] 16 September 2004 (2004-09-16) claims 1-33	1-9		
A	EP 0 885 869 A (JAPAN TOBACCO INC [JP]) 23 December 1998 (1998-12-23) the whole document	1-9		
A	DE 21 12 716 A1 (THOMAE GMBH DR K) 5 October 1972 (1972-10-05) the whole document	1-9		
-/--				
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents :				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> *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 </td> <td style="vertical-align: top;"> *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. *&* document member of the same patent family </td> </tr> </table>			*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. *&* document member of the same patent family
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. *&* document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search <p align="center">15 October 2007</p>		Date of mailing of the international search report <p align="center">23/11/2007</p>		
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 <p align="center">Albayrak, Timur</p>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DE2007/001176

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1 475 314 A (CM IND) 1 June 1977 (1977-06-01) the whole document -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DE2007/001176

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
AU 618439	B2	19-12-1991	AR 247548 A1 31-01-1995
			AU 4737989 A 05-07-1990
			CA 2006896 A1 30-06-1990
			CZ 9104192 A3 12-05-1993
			DE 68905171 D1 08-04-1993
			DE 68905171 T2 17-06-1993
			DK 674589 A 01-07-1990
			EP 0376850 A1 04-07-1990
			ES 2055138 T3 16-08-1994
			FI 98811 B 15-05-1997
			FR 2641276 A1 06-07-1990
			GR 3007357 T3 30-07-1993
			HK 1000541 A1 03-04-1998
			HU 211155 B3 30-10-1995
			IE 63689 B1 31-05-1995
			IL 92889 A 27-02-1994
			JP 2588977 B2 12-03-1997
			JP 3002116 A 08-01-1991
			NO 895220 A 02-07-1990
			NZ 232010 A 26-03-1992
			PT 92761 A 29-06-1990
ZA 8909955 A 26-09-1990			
WO 2004078755	A	16-09-2004	AT 338045 T 15-09-2006
			DE 10310106 A1 16-09-2004
			EP 1603907 A1 14-12-2005
			ES 2273230 T3 01-05-2007
			US 2006084664 A1 20-04-2006
EP 0885869	A	23-12-1998	AU 719396 B2 11-05-2000
			AU 1673297 A 02-09-1997
			BG 102759 A 30-09-1999
			BR 9707588 A 27-07-1999
			CA 2246725 A1 21-08-1997
			CN 1216522 A 12-05-1999
			CZ 9802561 A3 16-12-1998
			HU 9900715 A2 28-06-1999
			ID 15967 A 21-08-1997
			WO 9730017 A1 21-08-1997
			NO 983770 A 19-10-1998
			NZ 331801 A 26-01-2001
			PL 328519 A1 01-02-1999
DE 2112716	A1	05-10-1972	AT 319922 B 10-01-1975
			AT 320623 B 25-02-1975
			AT 319923 B 10-01-1975
			AT 320624 B 25-02-1975
			AT 318587 B 25-10-1974
			AT 318588 B 25-10-1974
			AT 318589 B 25-10-1974
			AT 318590 B 25-10-1974
			AT 319924 B 10-01-1975
			AT 317879 B 25-09-1974
			AT 320625 B 25-02-1975
			AT 318591 B 25-10-1974
			AT 317880 B 25-09-1974
			AT 319925 B 10-01-1975
AT 318592 B 25-10-1974			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DE2007/001176

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2112716	A1	AT 318593 B	25-10-1974
		AT 318594 B	25-10-1974
		AT 318595 B	25-10-1974
		AT 311949 B	10-12-1973
		CH 573387 A5	15-03-1976
		CH 572015 A5	30-01-1976
		DK 132944 B	01-03-1976
		ES 400791 A1	16-01-1975
		ES 406526 A1	01-09-1975
		ES 406527 A1	01-09-1975
		ES 406528 A1	01-08-1975
		ES 406529 A1	16-09-1975
		ES 406530 A1	01-09-1975
		ES 406531 A1	01-09-1975
		ES 406532 A1	01-09-1975
		ES 406533 A1	01-09-1975
		ES 406534 A1	16-09-1975
		ES 406535 A1	01-09-1975
		ES 406536 A1	01-09-1975
		ES 406537 A1	01-09-1975
		ES 406538 A1	16-09-1975
		ES 406539 A1	01-09-1975
		SE 393102 B	02-05-1977
		ZA 7201798 A	28-11-1973
GB 1475314	A	01-06-1977	
		AT 337165 B	10-06-1977
		AT 866574 A	15-10-1976
		BE 821571 A1	17-02-1975
		CA 1045137 A1	26-12-1978
		CH 593907 A5	30-12-1977
		DD 115110 A5	12-09-1975
		DE 2451474 A1	07-05-1975
		DK 570374 A	23-06-1975
		ES 431312 A1	16-10-1976
		FR 2249659 A1	30-05-1975
		HU 172221 B	28-07-1978
		JP 50077351 A	24-06-1975
		NL 7414310 A	07-05-1975

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2007/001176

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K31/135 A61P43/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A61P

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, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	AU 618 439 B2 (SANOFI SA) 19. Dezember 1991 (1991-12-19) Seite 8 Ansprüche 1-9	1-9
X	WO 2004/078755 A (GRUENTHAL GMBH [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; HENNIES HAGEN-HEINRICH []) 16. September 2004 (2004-09-16) Ansprüche 1-33	1-9
A	EP 0 885 869 A (JAPAN TOBACCO INC [JP]) 23. Dezember 1998 (1998-12-23) das ganze Dokument	1-9
A	DE 21 12 716 A1 (THOMAE GMBH DR K) 5. Oktober 1972 (1972-10-05) das ganze Dokument	1-9
	----- -/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- | | |
|---|---|
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <ul style="list-style-type: none"> *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 | <ul style="list-style-type: none"> *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 nahelegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist |
|---|---|

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
15. Oktober 2007	23/11/2007

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 Albayrak, Timur
---	--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2007/001176

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GB 1 475 314 A (CM IND) 1. Juni 1977 (1977-06-01) das ganze Dokument -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2007/001176

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
AU 618439	B2	19-12-1991	AR 247548 A1	31-01-1995
			AU 4737989 A	05-07-1990
			CA 2006896 A1	30-06-1990
			CZ 9104192 A3	12-05-1993
			DE 68905171 D1	08-04-1993
			DE 68905171 T2	17-06-1993
			DK 674589 A	01-07-1990
			EP 0376850 A1	04-07-1990
			ES 2055138 T3	16-08-1994
			FI 98811 B	15-05-1997
			FR 2641276 A1	06-07-1990
			GR 3007357 T3	30-07-1993
			HK 1000541 A1	03-04-1998
			HU 211155 B3	30-10-1995
			IE 63689 B1	31-05-1995
			IL 92889 A	27-02-1994
			JP 2588977 B2	12-03-1997
			JP 3002116 A	08-01-1991
			NO 895220 A	02-07-1990
			NZ 232010 A	26-03-1992
			PT 92761 A	29-06-1990
ZA 8909955 A	26-09-1990			
WO 2004078755	A	16-09-2004	AT 338045 T	15-09-2006
			DE 10310106 A1	16-09-2004
			EP 1603907 A1	14-12-2005
			ES 2273230 T3	01-05-2007
			US 2006084664 A1	20-04-2006
EP 0885869	A	23-12-1998	AU 719396 B2	11-05-2000
			AU 1673297 A	02-09-1997
			BG 102759 A	30-09-1999
			BR 9707588 A	27-07-1999
			CA 2246725 A1	21-08-1997
			CN 1216522 A	12-05-1999
			CZ 9802561 A3	16-12-1998
			HU 9900715 A2	28-06-1999
			ID 15967 A	21-08-1997
			WO 9730017 A1	21-08-1997
			NO 983770 A	19-10-1998
			NZ 331801 A	26-01-2001
			PL 328519 A1	01-02-1999
			DE 2112716	A1
AT 320623 B	25-02-1975			
AT 319923 B	10-01-1975			
AT 320624 B	25-02-1975			
AT 318587 B	25-10-1974			
AT 318588 B	25-10-1974			
AT 318589 B	25-10-1974			
AT 318590 B	25-10-1974			
AT 319924 B	10-01-1975			
AT 317879 B	25-09-1974			
AT 320625 B	25-02-1975			
AT 318591 B	25-10-1974			
AT 317880 B	25-09-1974			
AT 319925 B	10-01-1975			
AT 318592 B	25-10-1974			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2007/001176

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
DE 2112716	A1	AT 318593 B	25-10-1974	
		AT 318594 B	25-10-1974	
		AT 318595 B	25-10-1974	
		AT 311949 B	10-12-1973	
		CH 573387 A5	15-03-1976	
		CH 572015 A5	30-01-1976	
		DK 132944 B	01-03-1976	
		ES 400791 A1	16-01-1975	
		ES 406526 A1	01-09-1975	
		ES 406527 A1	01-09-1975	
		ES 406528 A1	01-08-1975	
		ES 406529 A1	16-09-1975	
		ES 406530 A1	01-09-1975	
		ES 406531 A1	01-09-1975	
		ES 406532 A1	01-09-1975	
		ES 406533 A1	01-09-1975	
		ES 406534 A1	16-09-1975	
		ES 406535 A1	01-09-1975	
		ES 406536 A1	01-09-1975	
		ES 406537 A1	01-09-1975	
		ES 406538 A1	16-09-1975	
		ES 406539 A1	01-09-1975	
		SE 393102 B	02-05-1977	
		ZA 7201798 A	28-11-1973	
GB 1475314	A	01-06-1977	AT 337165 B	10-06-1977
			AT 866574 A	15-10-1976
			BE 821571 A1	17-02-1975
			CA 1045137 A1	26-12-1978
			CH 593907 A5	30-12-1977
			DD 115110 A5	12-09-1975
			DE 2451474 A1	07-05-1975
			DK 570374 A	23-06-1975
			ES 431312 A1	16-10-1976
			FR 2249659 A1	30-05-1975
			HU 172221 B	28-07-1978
			JP 50077351 A	24-06-1975
			NL 7414310 A	07-05-1975