

# CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE [www.caveller.com](http://www.caveller.com)  
E-MAIL [caveller@caveller.com](mailto:caveller@caveller.com)

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No 72 - 35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO (57) (1) 347-3611  
TELEFAX (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E S D

311  
201  
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 03028807 00000001  
Fecha (AND): 2003-04-06 17:00:57  
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 329 COMPLEMEN  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Trámite 011  
Evento 379  
Actuación 329

Referencia Expediente No 03 028 807  
Solicitante BAYER AKTIENGESELLSCHAFT  
Asunto Solicitud de patente para DERIVADOS DE ÁCIDO  
PROPIÓNICO  
Fecha de solicitud 4 de abril de 2003

Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitante en el asunto antes identificado, atentamente presento el reporte del examen preliminar de la solicitud de patente internacional No PCT/EP01/11005 con su respectiva traducción, correspondiente a la solicitud de Fase Nacional de la referencia

Bogotá, - 6 AGO- 2003  
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO  
T P A No 31 929

COLO 00698-841-015-2  
MRE/MRM/  
ID-001359/WPCL0698

**-TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES****PCT****INFORME INTERNACIONAL DE EXAMEN PRELIMINAR****Artículo 36 y Norma 70 del PCT**

**Referencia del archivo del solicitante o representante LeA 34838-WO**

**Para trámite adicional véase notificación del informe internacional de examen preliminar  
(de PCT/PEA/416)**

**Solicitud internacional No PCT/EP01/11005**

**Fecha de presentación internacional 24 de septiembre de 2001**

**Fecha de asignación de prioridad 5 de octubre de 2000**

**Clasificación internacional de patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC**

**C07C 237/04, 333/20, 323/52, 317/18, C07D 307/52, 263/32, A61K 31/165, 31/421,  
32/341, 31/381, A61P 9/10, C07C 229/36, 229/14**

**Solicitante. BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**

- 1 Este informe internacional de examen preliminar ha sido elaborado por esta  
Auditoría Internacional de Examen Preliminar y se le transmite al Solicitante de  
conformidad con el Artículo 36**
- 2 El presente INFORME consta en total de 7 folios, incluida esta carátula.  
El presente informe también se acompaña de ANEXOS, es decir, folios de la  
descripción, reivindicaciones o ilustraciones que han sido modificadas y que  
constituyen la base del presente informe, o folios que contienen rectificaciones  
realizadas ante esta Autoridad (véase la Norma 70 I 6 y la Sección 607 de las  
Instrucciones Administrativas bajo el PCT)**

Los mencionados anexos constan de 0 folios

3 El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes asuntos \*

- I Base del informe X
- II Prioridad
- III Falta establecer opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial X
- IV Falta de unidad de invención
- V Declaración razonada conforme a lo previsto en el Artículo 35(2) en lo atinente a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones en respaldo de la mencionada declaración X
- VI Ciertos documentos citados
- VII Ciertos defectos de la solicitud internacional
- VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda

28 de marzo de 2002

Fecha de terminación de este informe

21 de noviembre de 2002

Nombre y dirección del IPEA/EP

Fax

Funcionario autorizado

Teléfono

I Base del informe

1 Con respecto a los elementos de la solicitud internacional \*

**La solicitud internacional tal como fue presentada originalmente**

**La descripción**

**Páginas 1-142, tal como fueron presentadas originalmente**

**Páginas** presentadas con la demanda

**Páginas** presentadas con la carta de

**Las reivindicaciones**

**Páginas 1-16, tal como fueron presentadas originalmente**

**Páginas** tal como fueron modificadas (junto con cualquier  
declaración conforme al Artículo 19

**Páginas** presentadas con la demanda

**Páginas** presentadas con la carta de

**Las ilustraciones**

**Páginas** tal como fueron presentadas originalmente

**Páginas** presentadas con la demanda

**Páginas** presentadas con la carta de

**La parte de la descripción que corresponde al listado de secuencias**

**Páginas** tal como fueron presentadas originalmente

**Páginas** presentadas con la demanda

**Páginas** presentadas con la carta de

- 2 Con respecto al idioma, todos los elementos marcados arriba estaban disponibles o se le presentaron a esta Autoridad en el idioma en el cual se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique lo contrario en este artículo**

Estos elementos se pusieron a disposición de esta Autoridad en el siguiente

idioma \_\_\_\_\_ el cual es

El idioma de una traducción presentada para propósitos de búsqueda internacional (según la norma 23 1(b))

El idioma de publicación de la solicitud internacional

El idioma de la traducción presentada para propósitos del examen preliminar (según las Normas 55 2 o 55 3)

- 3 Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos o aminoácidos revelada en la solicitud internacional, el examen internacional preliminar se llevó a cabo con base en los listados de secuencias

Contenidos en la solicitud internacional en forma escrita

Presentados juntos con la solicitud internacional en forma de archivo electrónico

Presentados más adelante a esta Autoridad en forma escrita

Presentados más adelante en forma de archivo electrónico

Se ha adjuntado la declaración de que el listado de secuencia presentado mas adelante por escrito no va mas allá de la revelación contenida en la solicitud internacional tal como ha sido presentada

Se ha adjuntado la declaración de que la información registrada en forma de archivo electrónico es idéntica a los listados de secuencias

- 4 Las modificaciones han dado lugar a la cancelación de.

La descripción, páginas

Las reivindicaciones, Nos

Las ilustraciones, folios / figuras

- 5 Este informe ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no se hubiesen realizado, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación tal como ha sido presentada, según lo previsto en la Casilla Complementaria (Norma 70 2(c)) \*\*

*\* Los folios sustitutos que le han sido entregados a la Oficina receptora en respuesta a una invitación extendida según lo previsto en el Artículo 14 se refieren a este Informe "tal como se presentó originalmente" y no se anexan al presente informe porque no contienen modificaciones (Normas 70 16 y 70 17)*

*\*\* Cualquier folio sustitutivo que contenga una modificación de esta naturaleza deberá ir referenciado en el numeral 1 y anexo al presente informe*

II. No se aplica (N del T)

III. No se ha establecido una opinión con respecto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicabilidad industrial

- 1 No se han examinado las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, implicar un nivel inventivo (no ser obvia) o ser susceptible de aplicación industrial con respecto a

Toda la solicitud internacional

Las reivindicaciones Nos 8, 11, 15

Porque

La mencionada solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones

Nos 8, 11, 15 guardan relación con el siguiente objeto de la invención, el cual no precisa de un examen preliminar internacional (especifique)

La descripción, las reivindicaciones o las ilustraciones (*indique los elementos particulares a continuación*) o las mencionadas reivindicaciones son tan poco claras que no se puede formar una opinión significativa (*especifique*)

Las reivindicaciones, o las reivindicaciones mencionadas Nos están tan mal respaldadas por la descripción que no se puede formar una opinión significativa.

No se ha elaborado un informe de búsqueda internacional para las mencionadas reivindicaciones Nos

- 2 No es posible llevar a cabo un examen preliminar internacional debido a que el listado de secuencias de nucleótidos o aminoácidos no cumple con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas
- El formulario escrito no ha sido suministrado o no cumple con la norma.
- El formulario en archivo electrónico no ha sido presentado o no cumple con la norma.

#### **Casilla complementaria**

**(Deberá ser empleada cuando el espacio en alguna de las casillas precedentes es insuficiente)**

#### **Continuación de III 1**

Las reivindicaciones 8, 11 y 15 tienen que ver con un objeto el cual, en concepto de la Autoridad Examinadora, está cubierto por la Norma 67 1(iv) del PCT. En consecuencia no se proferirá una opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT)

Los Estados Signatarios del PCT no tienen uniformidad de criterios para valorar la aplicabilidad industrial de las reivindicaciones 8, 11 y 15 en su forma presente. La patentabilidad también puede depender de la redacción de las reivindicaciones. Por ejemplo, la EPO no reconoce la aplicabilidad industrial de reivindicaciones sobre el uso médico de un compuesto, sin embargo, sí admite las reivindicaciones de un primer uso médico de un compuesto conocido o del uso de dicho compuesto para manufacturar un fármaco destinado a una nueva aplicación médica.

- IV. No se aplica (N del T)
- V. Declaración razonada conforme al Artículo 35(2) en lo que respecta a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en respaldo de dicha declaración

1 Declaración

|                          |                  |                      |    |
|--------------------------|------------------|----------------------|----|
| Novedad (N)              | Reivindicaciones | 1-16                 | SÍ |
|                          | Reivindicaciones |                      | NO |
| Nivel inventivo (NI)     | Reivindicaciones |                      | SÍ |
|                          | Reivindicaciones | 1-16                 | NO |
| Aplicabilidad industrial | Reivindicaciones | 1-7, 9-10, 12-14, 16 | SÍ |
|                          | Reivindicaciones |                      | NO |

2 Citas y explicaciones

D1 XP002128791 (Brown, P. J. et al., J. Med. Chem., Am. Chem. Soc. Washington, US, Vol. 42, No. 19 (1999), páginas 3785-3788, ISSN 0022-2623)

D2 WO-A-00/23407

La presente solicitud guarda relación con derivados del ácido propionico que se pueden emplear como moduladores del PPAR- $\alpha$ , medicamentos que contienen estos ultimos, un método y productos intermedios para producir estos compuestos y su uso

#### Novedad

Los compuestos de fórmula (I) (Reivindicación I) o de fórmula (II) (Reivindicación 16) no son revelados por el estado de la técnica y en consecuencia parecen ser novedosos. En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 16 cumplen los requisitos del Artículo 33(2) del PCT

#### Nivel inventivo

La fórmula (I) contenida en la Reivindicación 1 comprende dos anillos fenílicos, los cuales están enlazados a través de una cadena de longitud variable que contiene dos átomos de nitrógeno, una función ácida y 15 variables adicionales. Esta fórmula general cubre numerosos compuestos teóricamente posibles producidos por la mutación de las 15 variables. No es posible ver un fármaco en una fórmula tan amplia, con todo, es un principio reconocido en el campo de la farmacología que un compuesto tenga que tener una estructura específica y característica con el fin de que actúe como agonista. Cambios incluso menores en la estructura pueden modificar la actividad. En consecuencia, está claro para una persona versada en la correspondiente materia técnica que, en ausencia de un fármaco, no todos los compuestos cubiertos por la fórmula (I) actúan como agonistas del receptor  $\alpha$  activado por el

proliferador de los peroxisomas (PPAR $\alpha$ ) y pueden por ende resolver el problema técnico en estudio (Artículo 33(3) del PCT)

Sin embargo, en los ejemplos las siguientes variables siempre tienen el o los mismos significados y por tanto parecen ser esenciales para la actividad

$R^7 = H$  o etilo,

$R^9$  y  $R^{10} = H$ ,

$R^{11}$  y  $R^{12} =$  metilo o etilo,

$R^{13} =$  o butilo terciario, y

$R^8$  tiene el significado que se le da en la Reivindicación 15

Además, en ninguno de los ejemplos  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^3$  significan nitro, ciano o hidroxilo, sólo cloro, pero no flúor, bromo o yodo, aparece como halógeno sustituto (cf también el segundo párrafo más adelante)

Es de anotar que los compuestos en los cuales estas variables tienen un significado diferente del de los arriba descritos tampoco encuentran respaldo en la descripción o en los ejemplos y por ello no cumplen los requisitos del Artículo 6 del PCT

Los compuestos revelados en D1 y D2 son, desde el punto de vista estructura, muy similares a los compuestos reivindicados actualmente y también actúan como agonistas selectivos del PPAR $\alpha$  (cf D1, página 3785, Gráfica 1, y página 3786, Tabla 1, D2, abstract, en particular el Ejemplo 5 y la Reivindicación 6)

En consecuencia, una restricción de la variable  $R^8$  a la definición dada en la

Reivindicación 5 y de los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es inevitable a la luz de lo revelado en D1 y D2 (Artículo 33(3) del PCT)

**Aplicabilidad industrial**

Se le puede reconocer aplicabilidad industrial al objeto de las Reivindicaciones 1 a 7, 9-10, 12 a 14 y 16

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

LOT  
322

|                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                        |                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>LeA 34838-WO                                                                                                                                                        | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |                                                              |
| International application No<br>PCT/EP01/11005                                                                                                                                                               | International filing date (day/month/year)<br>24 September 2001 (24 09 01)                                             | Priority date (day/month/year)<br>05 October 2000 (05 10 00) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>C07C 237/04, 333/20, 323/52, 317/18, C07D 307/52, 263/32, A61K 31/165, 31/421, 31/341, 31/381 A61P 9/10, C07C 229/36, 229/14 |                                                                                                                        |                                                              |
| Applicant<br>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT                                                                                                                                                                        |                                                                                                                        |                                                              |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 2 | <p>This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT)</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 3 | <p>This report contains indications relating to the following items</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> |

|                                                              |                                                                    |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Date of submission of the demand<br>28 March 2002 (28 03 02) | Date of completion of this report<br>21 November 2002 (21 11 2002) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP<br><br>Facsimile No. | Authorized officer<br><br>Telephone No.                            |

## I Basis of the report

## 1 With regard to the elements of the international application \*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description  
pages 1-142, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims  
pages 1-16, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings.  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2 With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23 1(b))
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 45 3(b))
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55 2 and/or 55 3)

## 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

4 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70 2(c)) \*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70 16 and 70 17)

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item 1 and annexed to this report

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP01/11005

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos 8.11.15

because

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 8.11.15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

- ☐ the claims, or said claims Nos \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard

Supplemental Box  
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of III 1

Claims 8, 11 and 15 concern subject matter which, in the opinion of the Examining Authority, is covered by PCT Rule 67 1(iv). Therefore no opinion concerning the industrial applicability of the subject matter of these claims will be established (PCT Article 34(4)(a)(i)).

The PCT Contracting States have no uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 8, 11 and 15 in their present form. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO does not, for example, recognize the industrial applicability of claims to the medical use of a compound, it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound to manufacture a drug for a new medical application.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 01/11005

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

## 1 Statement

|                               |        |                      |     |
|-------------------------------|--------|----------------------|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 1-16                 | YES |
|                               | Claims |                      | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims |                      | YES |
|                               | Claims | 1-16                 | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-7, 9-10, 12-14, 16 | YES |
|                               | Claims |                      | NO  |

## 2 Citations and explanations

D1 XP002128791 (Brown, P. J et al., J. Med Chem., Am Chem Soc Washington, US, Vol 42, No 19 (1999), pages 3785-3788; ISSN: 0022-2623)

D2 WO-A-00/23407

The present application concerns propionic acid derivatives which can be used as PPAR- $\alpha$  modulators, medicaments containing the latter, a method and intermediate products for producing these compounds and their use

### Novelty

Compounds of formula (I) (Claim 1) or formula (II) (Claim 16) are not disclosed by the available prior art and therefore appear to be novel. Consequently Claims 1 to 16 meet the requirements of PCT Article 33(2)

### Inventive step

Formula (I) in Claim 1 comprises two phenyl rings, which are connected via a chain of variable length containing two nitrogen atoms, an acid function and 15 further variables. This general formula covers a number of theoretically possible compounds produced by the mutation of the 15 variables. No pharmacophore can be seen in such

a broad formula; however, it is a recognized principle in the field of pharmacology that a compound must have a specific and characteristic structure in order to act as an agonist, for example. Even minor changes to the structure can modify activity. Therefore it is clear to a person skilled in the art that, in the absence of a pharmacophore, not all the compounds covered by formula (I) act as agonists against peroxysome proliferator activated receptor (PPAR)  $\alpha$  and can thus solve the problem of interest (PCT Article 33(3))

However, in the examples the following variables always have the same meaning(s) and therefore appear to be essential to the activity

$R^7$  = H or ethyl;

$R^9$  and  $R^{10}$  = H,

$R^{11}$  and  $R^{12}$  = methyl or ethyl,

$R^{13}$  = H or tertiary butyl; and

$R^3$  has the meaning given in Claim 5

Furthermore, in none of the examples do  $R^1$ ,  $R^2$  and/or  $R^3$  mean nitro, cyano or hydroxy, only chlorine, but not fluorine, bromine or iodine, appears as a halogen substituent (cf also second paragraph below).

It should be noted that compounds in which these variables have a different meaning from those described above are also not supported by the description or the examples and hence do not meet the requirements of PCT Article 6

The compounds disclosed in D1 and D2 are structurally very similar to the compounds currently claimed and also act as selective agonists against PPAR- $\alpha$  (cf D1, page 3785, Chart 1, and page 3786, Table 1, D2, abstract, in

particular Example 5 and Claim 6) Therefore a restriction of the variable  $R^6$  to the definition given in Claim 5 and of substituents  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  is unavoidable in the light of D1 and D2 also (PCT Article 33(3))

Industrial applicability

Industrial applicability can be acknowledged for the subject matter of Claims 1 to 7, 9-10, 12 to 14 and 16