

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tel: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

154 JEN

2948/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 06.027.687
Solicitud de Patente a nombre de
NOVARTIS AG

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-027687- -00002-0000
Rec: 2006-07-18 15:45:01 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTE/II
Cve: 378 FASCNACIONALI
Art. 329 CTOINFORMACION Folios: 26

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, of. 305, obrando como apoderada de la sociedad Novartis AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, me permito presentar:

1. Reporte del examen preliminar internacional junto con su traducción al español.
2. Opinión escrita junto con su traducción al español.
3. Documento (1) en que constan la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores a favor de mi mandante.

Sobre el particular, es importante resaltar que de conformidad con las normas legales vigentes, artículo 1 de la Resolución 210 de 2001, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio y artículo 2 de la Convención de la Haya, el documento en inglés que se pretenda aportar como parte de los trámites de propiedad industrial ante la Superintendencia de Industria y Comercio no requieren traducción. Por otro lado, la legalización consular y/o diplomática de los documentos expedidos en el extranjero no es necesaria. Por lo tanto, los documentos de cesión anexos a este memorial son válidamente presentados en idioma inglés y con la correspondiente Apostilla.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228

155

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (I Capítul d Tratat d Cooperación d Patentes) (PCT regla 44bis)

Referencia del solicitante o agente TX/4-33363A	RESPUESTA VENCE dentro de 4 meses	
No. Solicitud Internacional PCT/EP2004/010348	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 15/09/2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16/09/2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC		
Vea información pertinente en el forma PCT/ISA/237		
Solicitante NOVARTIS AG.		

1. Este reporte Internacional preliminar de patentabilidad (Capítulo I) es expedido por la Oficina Internacional en representación de la Autoridad de Búsqueda Internacional bajo la Regla 44 bis 1(a).
2. Este reporte en total tiene 6 hojas, incluyendo la portada.

1. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos:

- I. X Base del Informe
- II. X Prioridad
- III. X El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial
- IV. Falta de unidad de invención
- V. X Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI. X Ciertos documentos citados
- VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. X Ciertas observaciones en la solicitud internacional

4. La oficina internacional comunicará este reporte a las oficinas designadas de acuerdo con las reglas 44 bis.3(c) y 93 bis.1. pero no, excepto cuando el solicitante hace una expresa solicitud bajo el artículo 23(2), antes de la expiración de los 30 meses contados desde la fecha de prioridad (Regla 44bis.2).

Fecha de expedición de este repote

16/03/2006

Organización Mundial de la Propiedad Intelectual OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Fax: No. +41 22 74014 35

Oficial autorizado

Agnes Wittmann-Regis

Teléfono: No. +41 22 338 89 70

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De: AUTORIDAD INTERNACIONAL DE EXAMINACIÓN PRELIMINAR

A: See form PCT/ISA/220	PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 43bis.1)	
	Fecha de Envío (día/mes/año) ver formato PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
	RESPUESTA VENCE dentro de 2 meses contados desde la fecha de envío	
Referencia del solicitante o agente Ver formato PCT/ISA/220	Fecha de presentación internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/010348	15/09/2004	16/08/2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D405/12, C07D239/48, C07D405/14, C07D413/14, C07D417/14, C07D403/12, A61K31/506		
Solicitante NOVARTIS AG		

1. Este opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

- I. ☒ Base de la opinion
- II. ☒ Prioridad
- III. ☒ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV. ☐ Falta de unidad de invención
- V. ☒ Declaración motivada conforme a la Regla 43bis.1 (a)(i) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI. ☒ Ciertos documentos citados
- VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. ☒ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2. SIGUIENTE ACCIÓN

Si una solicitud de examen preliminar internacional es hecha, esta opinión será usualmente considerada como una opinión escrita de la autoridad del examen preliminar internacional. Sin embargo, esto no aplica si el solicitante escoge otra autoridad como IPEA y la escogida IPEA ha notificado a la oficina internacional bajo la regla 66.1 bis (b) que opiniones escritas de la autoridad de búsqueda internacional no serán considerados.

En esta opinión, como se indica arriba, será considerada como una opinión escrita de la IPEA, el solicitante es invitado a presentar a la IPEA una respuesta escrita junto con, si fuera apropiado, modificaciones antes de la expiración de tres meses desde la fecha de envío del formato PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses de la fecha de prioridad, cualquiera que expire con posterioridad.

Para opciones adicionales, ver formato PCT/ISA/220.

3. Para opciones adicionales ver notas de la formato PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel: +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial Autorizado/ Examinador Schuemacher, A Teléfono: +49 89 2399-7818
---	---

Formato (PCT/ISA/237) (hoja de cubierta) (enero 2004)

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con el idioma, esta opinión ha sido establecida con base en la solicitud internacional como fue presentada, a menos que se indique lo contrario en este ítem.

____ Esta opinión fue establecida con base en la traducción de la lengua original al siguiente idioma____, que es el idioma de traducción prescrito para los presupuestos de la búsqueda internacional. (bajo las reglas 12.3 y 23.1 (b)).

2. Respecto a cualquier secuencia nucleótido y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias:

a. tipo de material

____ lista de secuencias.

____ tabla relacionada con la lista de secuencias.

b. formato del material.

____ en formato escrito.

____ en formato de computador legible.

c. tiempo de presentación

____ contenido en la solicitud internacional como fue presentado.

____ presentado con la solicitud internacional en computador y legible a computador.

____ allegado subsiguientemente a esta autoridad para los propósitos de la búsqueda.

- 3.____ En adición, en caso de que haya mas de una copia o versión de la lista de secuencias o/y tabla relacionada presentada, las requeridas opiniones relacionadas con que la información en la subsiguiente o adicionales copias son idénticas de aquellas de la solicitud como fue presentada y que no van mas allá de la solicitud como fue presentada, fueron proporcionadas.

4. Comentarios adicionales:

Casilla No. II Prioridad

1. ☐ Este reporte ha sido establecido o como si ninguna prioridad hubiese sido reivindicada dada a una falla en el cumplimiento de tiempo prescrito :
☐ una copia de la primera solicitud cuya prioridad ha sido reivindicada (regla 43bis.1 y 66.7 (a)).
☐ La traducción de la primera solicitud cuya prioridad ha sido reivindicada (regla 43bis. 1 y 66.7 (b)).

2. ☐ Este reporte ha sido establecido como si ninguna prioridad hubiese sido reivindicada debido a que la reivindicación de prioridad hubiese sido invalida (reglas 43bis.1 y 64.1). Por lo tanto, para el propósito de este reporte, la fecha de presentación internacional indicada arriba es considerada como la fecha relevante.

3. ☒ No ha sido posible considerar la validez del reclamo de la prioridad porque una copia del documento de la prioridad no estaba disponible al ISA en el tiempo que la búsqueda se realizó (gobierno 17,1). Esta opinión tiene no obstante fue establecido suponiendo que la fecha pertinente es la fecha reclamada de la prioridad.

4. ☐ Observaciones adicionales.

159

OPINION ESCRITA

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/010348

III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial

1. La pregunta de si la presente invención reivindicada aparenta ser novedosa, si tiene altura inventiva, o es aplicable industrialmente no ha sido examinada en relación a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ reivindicaciones Nos. 10

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 10 se relacionan a la siguiente materia, la cual no requiere ser objeto del examen preliminar internacional (especificar):

☐ la memoria descriptiva, las reivindicaciones, o los dibujos (indicar abajo los elementos específicos) o las reivindicaciones Nos. son tan confusas que ninguna opinión sustancial pudo ser establecida (especificar):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. no están soportadas adecuadamente por la memoria descriptiva, lo cual no permite que una opinión significativa sea formada.

☐ las reivindicaciones Nos. no han sido objeto de búsqueda internacional.

☐ Una opinión significativa no puede ser hecha sin una lista de secuencias. El solicitante no, dentro del término prescrito:

☐ presentó la lista de secuencias en papel cumpliendo con el standard previsto por el anexo C de las instrucciones administrativas y dicha lista no estaba disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar.

☐ presentó la lista de secuencias en formato electrónico cumpliendo con el standard previsto por el anexo C de las instrucciones administrativas y dicha lista no estaba disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar en una forma y manera aceptable.

☐ pagar la tasa tardía de presentación para cumplir con la presentación de la lista de secuencias en respuesta la invitación bajo las reglas 13 ter 1 (a) o (b) y 13 ter 2.

☐ Una opinión significativa no puede ser hecha sin las tablas relacionadas con la lista de secuencias. El solicitante no, dentro del tiempo límite prescrito, cumplió con dichas tablas en formato electrónico cumpliendo con los requerimientos técnicos previstos por el anexo C-bis de las instrucciones administrativas y dichas tablas no estaban disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar en una forma y manera aceptable para ello.

☐ las tablas relacionadas con los nucleótidos y/o la lista de secuencias de los amino ácidos, disponibles solamente en formato electrónico, no cumplen con los requerimientos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las instrucciones administrativas.

☐ Ver el numeral de suplementos para detalles adicionales.

167
160

V. Declaración motivada conforme a la Regla 43bis.1 (a)(i) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	SI:	Reivindicaciones	
	NO:	Reivindicaciones	1-10
Nivel inventivo (IS)	SI:	Reivindicaciones	
	NO:	Reivindicaciones	1-10
Aplicación Industrial (IA)	SI:	Reivindicaciones	1-9
	NO:	Reivindicaciones	

VI. Ciertos documentos citados

- Ciertos documentos publicados (regla 43bis.1 y 70.10)
y/o
- Revelaciones no escritas (regla 43bis. 1 y 70.9)

Ver formato 210

VIII. Ciertas observaciones respecto al uso internacional

las observaciones siguientes respecto a la claridad de las demandas, de la descripción, y de los dibujos o respecto a la pregunta si las demandas son apoyadas completamente por la descripción, se hacen:

Ver hoja separada

161

Re Item III

No establecimiento de opinión en consideración con la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

La materia objeto relacionada con la reivindicación 10 se considera por esta autoridad que es cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto de la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (I) PCT)

Re Item V

Declaración argumentada en consideración con la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial: citas y explicaciones que soportan tal declaración.

1. Los siguientes documentos se citan en esta comunicación:

- D1 WO 03/063794 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC., USA) 7 Agosto 2003**
- D2 WO 03/018021 A (AMEN INC., USA) 6 Marzo 2003**
- D3 WO 01/64656 A (ASTRAZENECA AB, SWED. & UK LTD) 7 Septiembre 2001.**
- D4 WO 00/39101 A (ASTRAZENECA UK LIMITED, UK) 6 Julio 2000**
- D5 WO 00/12485 A (ZENECA LIMITED, UK) 9 Marzo 2000**
- D6 US-A-5 958 935 (DAVIS, PETER DAVID ET AL) 28 Septiembre 1999**
- D7 US-A-6 093 716 (DAVIS, PETER DAVID ET AL) 25 Julio 2000**
- D8 US-A-6 114 333 (DAVIS, PETER DAVID ET AL) 5 Septiembre 2000**
- D9 WO 01/60816 A (AMEN INC.) 23 Agosto 2001**
- D10 WO 03/030909 A (BOYER STEPHEN; CHEN JIANQING (US); CLARK ROGER B (US); FAN JIANMEI (U) 17 Abril 2003**

169
182

D11 GHOST D ET AL., JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 10, no. 5, Marzo 1967, PÁGINA 974, XP001000379 ISSN: 0022-2623

D12 GHONEIM K M ET AL, JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 63, no. 10. Octubre 1986 (1986-10), PÁGINAS 914-917, XP000985005

D13 GHOST D., JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 58, no. 5, Mayo 1981, PÁGINAS 512-513, XP000918018

2. NOVEDAD, ARTÍCULO 33(2) PCT:

La presente solicitud no reúne los criterios del Artículo 33(1) PCT, porque la materia objeto de la reivindicación no es nueva en el sentido del Artículo 33(2) PCT:

De hecho D1-D13 anticipan la materia objeto de la reivindicación 1 puesto que ellos divulgan ejemplos específicos de compuestos que caen dentro del alcance de la actual reivindicación 1:

- en D1, ver p.140, 7.3) síntesis de los compuestos 2,4-pirimidinadiamina.
- en D2, ver los ejemplos, e.g., ex 1, p. 86
- en D3, ejemplos 1-17 o 20-35
- en D4, varios ejemplos entre ellos e.g., ejemplos 185-223.
- en D5, varios ejemplos entre ellos e.g., ejemplos 93-96.
- en D6-D8, ver los ejemplos.
- en D9, ver e.g., en la tabla 1, los compuestos 2, 25, 31, o 54-57.

170
63

- en D10, los ejemplos 1-7, 12, 14, 15, 17, 18 o 20
- en D11, los compuestos de la tabla I.
- en D12, los compuestos 2 a)-2c) y 2e).
- en D13, los compuestos de la tabla I.

3. NIVEL INVENTIVO, ARTÍCULO 33(3) PCT:

La presente invención se relaciona con 2,4-pirimidinadiaminas como inhibidores de los receptores de ZAP-70 y/o Syk los cuales son útiles en el tratamiento de enfermedades y desórdenes mediados por linfocitos-T, linfocitos B, células mástil y/o eosinófilos, tratamiento de enfermedades del SNC, enfermedades infecciosas, desórdenes inflamatorios crónicos, enfermedades auto-inmunes y para el tratamiento de tumores (ver p. 41-42 de la presente solicitud).

Los Documentos D1, D2, D6-D9 también describen 2,4-pirimidinadiaminas para uso en la profilaxis y el tratamiento de desórdenes inmunes, hiper-proliferativos o inflamatorios.

Los compuestos divulgados en estos documentos no solamente tienen la misma estructura de los compuestos reivindicados sino que también presentan la misma actividad biológica, específicamente ellos son inhibidores de cinasas tales como inhibidores ZAP-70 o Syk (ver la reivindicación 62 en D1, pp. 186, l.15-20 en D2, los resúmenes de D6-D8 y el ejemplo 19, p.61 en D9).

17H
164

Los compuestos de la reivindicación independiente 1 así como también sus usos en el tratamiento de una enfermedad la cual responde a la inhibición de los receptores ZAP-70 y/o Syk, han sido anticipados por estos documentos. Iniciando a partir de éstos documentos, una persona versada, enfrentada al problema de proporcionar otros inhibidores de los receptores ZAP-70 y/o Syk, habría sido conducida sin ninguna ambigüedad para preparar los compuestos de la presente solicitud.

No es claro al momento, cual parte de la solicitud podría servir como base para una nueva, reivindicación admisible, puesto que no se puede identificar ninguna diferencia de la materia objeto de las reivindicaciones vis-à-vis el estado del arte. Además, no hay información apropiada que clarifique en donde reside un nivel inventivo en la solicitud y con el que esté asociado un efecto inesperado. Por lo tanto se considera que la presente solicitud no reúne los criterios del Art. 33(3) PCT.

Las reivindicaciones dependientes 2-10 no contienen ninguna característica que, en combinación con las características de cualquier reivindicación a las que ellas se refieren, reúna los requerimientos del PCT respecto de novedad y/o nivel inventivo (Artículo 33(2) y (3) PCT).

4. APLICABILIDAD INDUSTRIAL:

Para la evaluación de la presente reivindicación 10, sobre la pregunta si es aplicable industrialmente, no existen criterios unificados en los estados

165

contratantes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo reivindicar un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re ítem VI

Ciertos Documentos Publicados

Solicitud No Patente No	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de Radicación (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (reivindicación válida)(día/mes/año)
WO03078404	25.09.2003	14.03.2003	15.03.2002
WO2004/058786	08.07.2004	17.12.2003	20.12.2002
WO2004/074244	02.09.2004	11.02.2004	20.02.2003
WO2004/080980	23.09.2004	12.03.2004	14.03.2003

Estos documentos se relacionan todos con compuestos 2,4-diaminopirimidinas útiles como agentes anti-cáncer.

Re ítem VIII

La solicitud no reúne los requerimientos del Artículo 6 PCT, porque la reivindicación 1 no tiene una formulación clara: hay en la reivindicación 1 varias

166

definiciones de los radicales R^0 - R^9 seguidas por diferentes definiciones que conciernen separadamente a R^1 con R^2 , R^3 con R^4 , R^7 con R^8 o R^6 con R^9 . No es claro como las diferentes definiciones de R^0 - R^4 están unidas con las definiciones de R^7 - R^9 (posibilidades (I) a (III)) o como estas definiciones R^7 - R^9 (posibilidades (I) a (III)) están unidas a las posibilidades (A) y (B) que conciernen a Z y R^1 - R^2 . Las combinaciones o sub-combinaciones de radicales diferentes están formuladas de tal manera que no son claras y se cree que ellas conciernen a incorporaciones preferidas de compuestos que deberían ser reformulados en otras reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1.

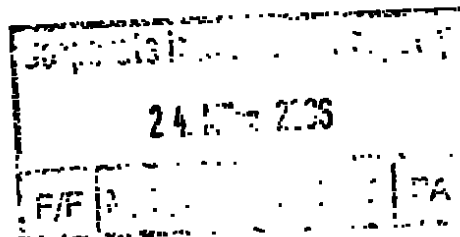
From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(CHAPTER I OF THE PATENT COOPERATION
TREATY)
(PCT Rule 44bis.1(c))**

To:

**GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE****Date of mailing (day/month/year)
23 March 2006 (23.03.2006)****Applicant's or agent's file reference
TX/4-33363A****IMPORTANT NOTICE****International application No.
PCT/EP2004/010348****International filing date (day/month/year)
15 September 2004 (15.09.2004)****Priority date (day/month/year)
16 September 2003 (16.09.2003)****Applicant
NOVARTIS AG et al**

The International Bureau transmits herewith a copy of the international preliminary report on patentability (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

**The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland****Authorized officer****Agnes Wittmann-Regis****Facsimile No.+41 22 740 14 35****Facsimile No.+41 22 338 89 70**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference TX/4-33383A	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/EP2004/010348	International filing date (day/month/year) 15 September 2004 (15.09.2004)	Priority date (day/month/year) 16 September 2003 (16.09.2003)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant NOVARTIS AG		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | |
|--|---|
| ☒ Box No. I | Basis of the report |
| ☒ Box No. II | Priority |
| ☒ Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☒ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☒ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis.2).

	Date of issuance of this report 16 March 2006 (16.03.2006)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colomnettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis
Facsimile No. +41 22 740 14 35	Telephone No. +41 22 338 89 70

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

REC'D 25 JAN 2005

WIPO

PCT

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT Patsek.

To:

see form PCT/ISA/220

24/3

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/010348

International filing date (day/month/year)
15.09.2004

Priority date (day/month/year)
16.09.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D405/12, C07D239/48, C07D405/14, C07D413/14, C07D417/14, C07D403/12, A61K31/506

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 23699 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 23699 - 4465

Authorized Officer

Schuemacher, A

Telephone No. +49 89 23699-7818



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/010348

17
120

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/010348

(76)
171

Box No. II Priority

1. ☐ The following document has not been furnished:

- ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).
- ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. ☒ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/010348

179
172

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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. 10

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 10 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

☐ 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 the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/010348

173

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

181
174

- in D1, see p. 140, 7.3) synthesis of the 2,4-pyrimidinediamine compounds.
- in D2, see the examples, e.g. ex 1, p. 86.
- in D3, examples 1-17 or 20-35.
- in D4, several examples among them e.g., examples 185-223.
- in D5, several examples among them e.g., examples 93-96.
- in D6-D8, see the examples.
- in D9, see e.g. in table 1, compounds 2, 25, 31 or 54-57.
- in D10, examples 1-7, 12, 14, 15, 17, 18 or 20.
- in D11, compounds of Table I.
- in D12, compounds 2a)-2c) and 2e).
- in D13, compounds of Table I.

3. INVENTIVE STEP, ARTICLE 33(3) PCT:

The present application is related to 2,4-pyrimidinediamines as ZAP-70 and/or Syk receptors inhibitors which are useful in the treatment of diseases and disorders mediated by T-lymphocytes, B lymphocytes, mast cells and/or eosinophils, the treatment of CNS diseases, infectious diseases, chronic inflammatory disorders, autoimmune diseases and for treating tumors (see p. 41-42 of the present application).

Documents D1, D2, D6-D9 describe also 2,4-pyrimidinediamines for use in the prophylaxis and treatment of immune, hyperproliferative or inflammatory disorders.

The compounds disclosed in these documents do not only have the same structure as the claimed compounds but also present the same biological activity, namely they are kinases inhibitors such as ZAP-70 or Syk-inhibitors (see claim 62 in D1, pp.186, l.15-20 in D2, the abstracts of D6-D8 and example 19, p.61 in D9).

The compounds of independent claim 1 as well as their use in the treatment of a disease which responds to the inhibition of ZAP-70 and/or Syk receptor have been anticipated by these documents. Starting from these documents, the skilled person, faced with the problem of providing further ZAP-70 and/or Syk receptors inhibitors, would have been unambiguously led to prepare the compounds of the present application.

It is not at present apparent which part of the application could serve as a basis for a new, allowable claim, because no difference of the subject-matter of the claims vis-à-vis the state of the art could be identified. Furthermore, there is no appropriate information that clarify where an inventive step lies in the application and which unexpected effect is associated with it. The present application is therefore not considered to meet the criteria of Art.33(3) PCT.

Dependent claims 2-10 do not contain any features which, in combination with the features

122
175

of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step (Article 33(2) and (3) PCT).

4. INDUSTRIAL APPLICABILITY:

For the assessment of the present claim 10 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO03078404	25.09.2003	14.03.2003	15.03.2002
WO2004/056786	08.07.2004	17.12.2003	20.12.2002
WO2004/074244	02.09.2004	11.02.2004	20.02.2003
WO2004/080980	23.09.2004	12.03.2004	14.03.2003

These documents are all related to 2,4-diaminopyrimidines compounds useful as anticancer agents.

Re Item VIII

The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claim 1 has got no clear formulation: there are in claim 1 several definitions of the radicals R^0 - R^6 followed by different separately definitions concerning R^1 with R^2 , R^3 with R^4 , R^7 with R^8 or R^9 with R^6 . It is not clear how the different definitions of R^0 - R^4 are linked to the definitions of R^7 - R^9 (possibilities (I) to (III)) or how these definitions R^7 - R^9 (possibilities (I) to (III)) are linked to the possibilities (A) and (B) concerning Z and R^1 - R^2 . The combinations or sub-combinations of different radicals are formulated in such an unclear manner that it is believed that they concern preferred embodiments of compounds which should be reformulated in further claims dependent to claim 1.

125
136

Re Item III

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

Claim 10 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. The following documents are referred to in this communication:

- D1: WO 03/063794 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC., USA) 7 August 2003
- D2: WO 03/018021 A (AMEN INC., USA) 6 March 2003
- D3: WO 01/64656 A (ASTRAZENECA AB, SWED. & UK LTD.) 7 September 2001
- D4: WO 00/39101 A (ASTRAZENECA UK LIMITED, UK) 6 July 2000
- D5: WO 00/12485 A (ZENECA LIMITED, UK) 9 March 2000
- D6: US-A-5 958 935 (DAVIS, PETER DAVID ET AL) 28 September 1999
- D7: US-A-6 093 716 (DAVIS PETER DAVID ET AL) 25 July 2000
- D8: US-A-6 114 333 (DAVIS PETER DAVID ET AL) 5 September 2000
- D9: WO 01/60816 A (AMEN INC) 23 August 2001
- D10: WO 03/030909 A (BOYER STEPHEN ; CHEN JIANQING (US); CLARK ROGER B (US); FAN JIANMEI (U) 17 April 2003
- D11: GHOST D ET AL, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 10, no. 5, March 1967, page 974, XP001000379 ISSN: 0022-2623
- D12: GHONEIM K M ET AL, JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 63, no. 10, October 1986 (1986-10), pages 914-917, XP000985005
- D13: GHOST D., JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 58, no. 5, May 1981, pages 512-513, XP000918018

2. NOVELTY, ARTICLE 33(2) PCT:

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 is not new in the sense of Article 33(2) PCT:

In fact, D1-D13 anticipate the subject-matter of claim 1 in that they disclose specific examples of compounds falling within the scope of current claim 1:

134
132DOCUMENT DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

2,4-Di-(hetero)-Aryl-Amino-Pyrimidina como inhibidores
de ZAP-70 y/o Syk.
declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el
invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las
leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de
Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

2,4 DI (HETERO)-ARYLAMINO-PYRIMIDINE DERIVATIVES AS ZAP-70 AND/OR SYK INHIBITORS

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to
NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of
Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is
concerned.

Rolf BAENTELI
domiciled at
Davidsbodenstrasse 64, 4056 Basel, Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Marie Claude BERNHARD
domiciled at
Rue de Kiffis 48, 68480 Wolschwiller, France

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Peter BUEHLMAYER
domiciled at
Hangstrasse 18, 4144 Ariesheim, Switzerland

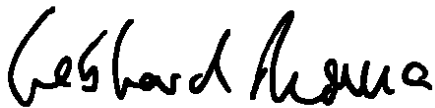
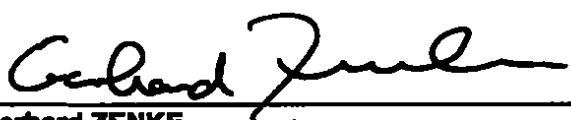
FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Nigel Graham COOKE
domiciled at
Tichelengraben 13, 4104 Oberwil, Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Rudolf DUTHALER
domiciled at
Girenhaldenweg 17, 4126 Bettingen, Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

125
178
Klaus HINTERDING
domiciled at
Am Oelbachgraben 6, 79599 Wittlingen, GermanyFIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en
Gebhard THOMA
domiciled at
Talweg 32, 79540 Lörrach, GermanyFIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en
Maurice VAN EIS
domiciled at
26, Rue de Wentzwiller, 68220 Buschwiller, FranceFIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en
Anette VON MATT
domiciled at
Fichtlirain 38, 4105 Biel-Benken, SwitzerlandFIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en
Louis WALLISER
domiciled at
Rue de Hagenthal 26, 68220 Leymen, FranceFIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en
Gerhard ZENKE
domiciled at
Adolf Glattacker-Strasse 8, 79618 Rheinfelden,
GermanyFIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

179

Attestation

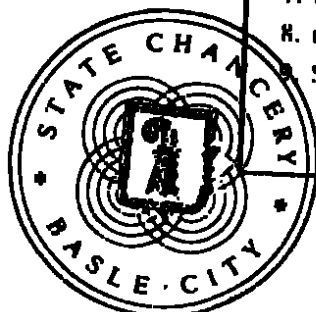
I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Dr. Rolf Baentell**, citizen of Buch am Irchel/ZH, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, of **Mrs. Marie Claude Bernhard**, French citizen, residing in Wolschwiller, France, of **Mr. Peter Buehlmayer**, citizen of Basel, Switzerland, residing in Allschwil, Switzerland, of **Mr. Nigel Graham Cooke**, British citizen, residing in Oberwil, Switzerland, of **Mr. Rudolf Duthaler**, citizen of Basel, Switzerland, residing in Bettingen, Switzerland, of **Mr. Klaus Hinterding**, German citizen, residing in Wittlingen, Germany, of **Dr. Gebhard Thoma**, German citizen, residing in Lörrach, Germany, of **Mr. Maurice van Els**, Dutch citizen, residing in Buschwiller, France, of **Mrs. Anette von Matt**, German citizen, residing in Biel-Benken, Switzerland, of **Mr. Louis Walliser**, French citizen, residing in Leymen, France, and of **Mr. Gerhard Zenke**, German citizen, residing in Rheinfelden, Germany.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 10th (tenth) day of April 2006 (twothousandandsix)

S. Duthaler, Vice

Leg.Prot.Nr. 66 /2006



APOSTILLE (Hague Convention of October 5th, 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)	
This official document	
2. is signed by	<i>Rolf Baentell</i>
3. in his/her function as	<i>Notary Public</i>
4. and certified by the seal of the	<i>Gebhard Thoma</i>
Certified	
5. in Basel (Bâle)	6. on 10 April 2006
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. no. 2625/6502	
9. Seal/stamp:	10. Signature: <i>Rolf Baentell</i>