

58843

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-096303-00001-0000
Fec: 2005-10-06 16:42:55 Dep: 8020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYI
Eve: 379 FASENACIONALI
Act: 329 CTOINFORMACION Folios: 29

Re: Expediente No. 06 096303

Solicitud de patente PCT fase nacional

Solicitud internacional No. PCT/US2005/009899

Titular: AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

Yo, LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, obrando como apoderado en este negocio, manifiesto a usted que acompaño al presente memorial los siguientes documentos, para que sean agregados al expediente de la referencia:

1. Copia formulario PCT/IPEA/409 correspondiente al Reporte de Examen Preliminar Internacional, con la traducción de sus anexos al castellano.
2. Respuesta a la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional, dirigida a la Oficina Europea de Patentes, con su traducción al castellano.
3. Comunicación relativa al artículo 34 y respuesta a la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional, dirigida a la Oficina Europea de Patentes, con su traducción al castellano.

Señor Superintendente,


LUIS PATIÑO LEYVA

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P. No. 2698

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference USAV2004/0013 WO PCT	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/16	
International application No. PCT/US2005/009899	International filing date (day/month/year) 24.03.2005	Priority date (day/month/year) 26.03.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D409/06 A61K31/4535 A61P11/06		
Applicant AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. 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		
Date of submission of the demand 20.12.2005	Date of completion of this report 02.08.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized officer Weisbrod, T Telephone No. +49 89 2399-8931	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2005/009899

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

1-29 as originally filed

Claims, Numbers

1-26 as originally filed

Drawings, Sheets

1/2, 2/2 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below 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)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2005/009899

Box No. 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. 4-15

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 4-15 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 (*specify*).
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13~~ter~~.1(a) or (b) and 13~~ter~~.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic 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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2005/009899

Box No. 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)	Yes: Claims	1-26
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-26
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-3,16-26
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/009899

Re Item I

Basis of the opinion

The application is directed to

- (i) the specific compound (I), prodrugs, pharmaceutical acceptable salts, and solvates thereof (claims 1-2),
- (ii) therapeutic methods involving the compounds of claim 1 (claims 4-15), and
- (iii) pharmaceutical compositions comprising a compound of claim 1 (claims 16-26).

Re Item III

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

Claims 4-15 relate 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 under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step
r industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

- 1 Reference is made to the following document.

D1: WO 01/90101 A, 29 November 2001.

- 2 Novelty

D1 relates to tryptase inhibitors which generally comprise the present compound (I) (cf. claims 1 and 36, in combination with page 10, lines 7-20 and page 12, lines 18-28). Compound (I) is however not specifically exemplified in document D1. Hence, the present claimed matter can be considered as a novel selection of the teaching of D1.

- 3 Inventive Step

- 3.1 The application describes the synthesis of the hydrochloride of the compound (I) and shows that it acts as an inhibitor of beta-tryptase (page 27, lines 9-10).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/009899

- 3.2 The present compound (I) is a selection of the beta-tryptase inhibitors of the document D1. Merely as a solution of the problem of providing a further beta-tryptase inhibitor, compound (I) is obvious in view of D1, because it is already generally comprised within the teaching of D1. Inventive step would only be acknowledged if the applicant was able to provide substantiated evidence that compound (I) exhibits an unexpected effect compared with the structurally closest related compound of D1, e.g. the particularly preferred compound A3-B1-C90 according to page 49 of D1.

In reply to the written opinion of the ISA, the applicant has tried to establish an inventive step by comparing data of certain compounds which bear structural features related to the present compound (I) and the compound A3-B1-C90 according to D1. In principle such comparison might be suited to establish inventive step. However, the applicant has compared two hydrochlorides and one trifluoroacetate (example 61 of D1) with the free base of the present compound (I). Without experimental details of the test conditions employed, it is thus not evident whether the use of some tested compounds in their salt form and the use of the present compound (I) as free base affects the test results. In other words it is not evident whether the data in the applicant's reply can be considered as a valid comparison.

Hence, claims 1-26 lack, at present, inventive step.

- 3.3 In addition, the therapeutic methods and pharmaceutical compositions of the claims 4-26 involve solvates of the present compound (I). However, it does not appear plausible that substantially all solvates of compound (I) were pharmaceutically acceptable; without being limitative e.g. the acetonitrile, dichloromethane, trichloromethane, or tetrachloromethane solvates. It does not appear that therapeutic methods and pharmaceutical compositions that involve any solvate of compound (I) whatsoever would contribute to the solution of any relevant technical problem. Hence, no inventive step would be acknowledged for the claims 4-26 in as far as they refer to solvates of compound (I).

4 Industrial Applicability

For the assessment of the present claims 4-15 on the question whether they are 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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/009899

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 VII

Certain defects in the International application

The relevant background art disclosed in D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein (Rule 5.1(a)(ii) PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The application does not comply with the requirements of Article 6 PCT.

- 1 Claim 4 is to be objected under Article 6 PCT, because the therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition. The objection could be overcome by either introducing in the claims a list of pathological conditions cited in the application, or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognise which additional conditions would fall within the functional definition.
- 2 In addition, the expression "condition related to atherosclerotic plaque rupture" used in claims 5 and 12 has no clear meaning and renders these claims unclear.
- 3 The vague statement on page 28, lines 33-36, implies that the subject-matter for which protection is sought might be different from what is defined in the claims, thereby resulting in a lack of clarity of the claims.

9
126

PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Norma 70)

Referencia del archivo del solicitante o el agente USAV2004/0013 NO PCT	PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver forma PCT/IPEA/416																	
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/009899	Fecha Internacional de diligenciamiento (día/mes/año) 24-03-2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 23 03 2004																
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D409/06 A61K31/4535 A61P11/06																		
Solicitante AVENTIS PHARMACEUTICALS INC et. Al																		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el artículo 35 y transmitido al solicitante de acuerdo con el artículo 36. 2. Este REPORTE consiste en un total de <u>7</u> páginas, incluyendo esta página de portada. 3. Este reporte también se acompaña por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Agencia Internacional) un total de _____ páginas, como sigue: ☐ páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido enmendadas y son la base de este reporte y/o páginas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Norma 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ páginas que sustituyen páginas anteriores, pero que esta Autoridad considera que contienen una enmienda que va más allá de la revelación en la solicitud internacional presentada, como se indica en el punto 4 del cuadro No.1 y en el cuadro adicional. b. ☐ (enviado únicamente a la agencia Internacional) un total de _____ (indique tipo y número de portador(es) electrónico(s)) _____, que contienen además un listado de la secuencia y/o tablas relacionadas, únicamente en la forma electrónica, como se indica en el Cuadro Adicional Relacionado con el Listado de la secuencia (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas) 4. Este reporte contiene indicaciones concernientes a los siguientes puntos: <table border="0" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 30%;">☒ Cuadro No. I</td><td>Fundamento del reporte</td></tr><tr><td>☐ Cuadro No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☒ Cuadro No. III</td><td>No establecimiento de opinión con respecto a lo novedoso, avance inventivo y aplicabilidad industrial.</td></tr><tr><td>☐ Cuadro No. IV</td><td>Falta de cohesión de la invención</td></tr><tr><td>☒ Cuadro No. V</td><td>Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, avance inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyen dicha declaración</td></tr><tr><td>☐ Cuadro No. VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☒ Cuadro No. VII</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☒ Cuadro No. VIII</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table>			☒ Cuadro No. I	Fundamento del reporte	☐ Cuadro No. II	Prioridad	☒ Cuadro No. III	No establecimiento de opinión con respecto a lo novedoso, avance inventivo y aplicabilidad industrial.	☐ Cuadro No. IV	Falta de cohesión de la invención	☒ Cuadro No. V	Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, avance inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyen dicha declaración	☐ Cuadro No. VI	Ciertos documentos citados	☒ Cuadro No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒ Cuadro No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒ Cuadro No. I	Fundamento del reporte																	
☐ Cuadro No. II	Prioridad																	
☒ Cuadro No. III	No establecimiento de opinión con respecto a lo novedoso, avance inventivo y aplicabilidad industrial.																	
☐ Cuadro No. IV	Falta de cohesión de la invención																	
☒ Cuadro No. V	Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, avance inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyen dicha declaración																	
☐ Cuadro No. VI	Ciertos documentos citados																	
☒ Cuadro No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																	
☒ Cuadro No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																	
Fecha de envío de la demanda 20-12-2005	Fecha de Terminación de este reporte 02-08-2006																	
Oficina Europea de Patentes D- 80298 Tel + 49 89 2399 - o Tx 523656 epmu d Fax: + 49 89 2399 - 4465	Oficial que autoriza Weisbrod, T Teléfono + 49 89 2399 8931																	

Forma PCT/IPEA/409 (página de portada) (abril 2005)

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD	Solicitud Internacional No. PCT/US2005/009899
--	--

Cuadro No. I Fundamento del Reporte												
1. Con respecto al idioma, este reporte se basa en la solicitud internacional en el idioma en el que fue diligenciado a menos que se indique de otra forma en este punto: [x] Este reporte se basa en traducciones de (1 idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción realizada con el objeto de: [] búsqueda internacional (Normas 12.3(a) y 23.1 (b)) [] publicación de la solicitud internacional (Norma 12.4(a)) [] evaluación preliminar internacional (Normas 55.2(a) y/o 55.3(a)) 2. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte está basado en (las páginas de reemplazo que han sido proporcionadas a la Oficina receptora en respuesta a una solicitud bajo el Artículo 14, son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no son anexadas en este reporte): <table><tr><td>Descripción, páginas</td><td></td></tr><tr><td>1-29</td><td>presentadas originalmente</td></tr><tr><td>Reivindicaciones, Números</td><td></td></tr><tr><td>1- 26</td><td>presentadas originalmente</td></tr><tr><td>Dibujos, hojas</td><td></td></tr><tr><td>1/2, 2/2</td><td>presentadas originalmente</td></tr></table> [] Lista de secuencias y/o cualquier tabla relacionada - ver el cuadro suplementario relativo al listado de secuencias. 3. [] Las enmendaduras han resultado en la cancelación de: [] la descripción, páginas [] las reivindicaciones, Nos. [] los dibujos, páginas/figuras [] el listado de la secuencia (especificar): [] cualquier(a) tabla(s) relacionada(s) con el listado de la secuencia(especificar): 4. [] Este reporte ha sido establecido como si (alguna de) las enmendaduras anexadas a este reporte y listadas a continuación no hubieran sido realizadas, ya que ha sido considerado que van más allá de la revelación presentada, como se indica en el Cuadro Adicional (Norma 70.2(c)). [] la descripción, páginas [] las reivindicaciones, Nos. [] los dibujos, páginas/figuras [] el listado de la secuencia (especificar): [] cualquier(a) tabla(s) relacionada(s) con el listado de la secuencia(especificar): • Si el punto 4 aplica, algunas o todas esas páginas pueden estar marcadas "reemplazada"	Descripción, páginas		1-29	presentadas originalmente	Reivindicaciones, Números		1- 26	presentadas originalmente	Dibujos, hojas		1/2, 2/2	presentadas originalmente
Descripción, páginas												
1-29	presentadas originalmente											
Reivindicaciones, Números												
1- 26	presentadas originalmente											
Dibujos, hojas												
1/2, 2/2	presentadas originalmente											

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/009899

**Cuadro No. III Ausencia de establecimiento de una opinión relativa a la
novedad, nivel inventivo y aplicación industrial**

1. Las cuestiones relativas a la invención reivindicada en cuanto a la novedad, nivel inventivo, aplicación industrial no han sido examinadas respecto a:

- ☐ la totalidad de la solicitud internacional
☒ reivindicaciones 4-15

En cuanto:

☒ La mencionada solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones 4 - 15 tiene el siguiente contenido que no requiere un examen preliminar Internacional (especificar):
En pagina separada

☐ La descripción, reivindicaciones y dibujos (indique particularidades más adelante) o los mencionados números de reivindicaciones no son claras y por tanto una opinión acerca de su contenido no puede ser establecida (especificar):

☐ No se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para las reivindicaciones

☐ Una opinión escrita no ha podido ser establecida sin la lista de secuencias, la solicitud no cumplió, dentro del término:

☐ Realización de un listado de secuencias en papel no cumplen con el estándar establecido por el anexo C del reglamento administrativo, y tal listado no se encontraba disponible para la autoridad del examen en una forma que fuera aceptable.

☐ Realización de un listado de secuencias en medio electrónico no cumplen con el estándar establecido por el anexo C del reglamento administrativo, y tal listado no se encontraba disponible para la autoridad del examen en una forma que fuera aceptable.

☐ pago tardío de las tasas por la realización de la tasa de listado de secuencias como respuesta a una invitación bajo las reglas 13ter . 1(a) o (b) 13ter .2.

☐ una opinión no puede ser formada sin las tablas relativas al listado de secuencias, el solicitante no realizó dentro del tiempo prescrito, la realización de tablas en forma electrónica cumpliendo con los requisitos técnicos establecidos por el Anexo C- bis de la instrucción administrativa, y dichas tablas no están disponibles para la autoridad examinadora internacional en una forma aceptable.

☐ Las tablas relativas a la secuencia de aminoácidos o nucleótidos, en medio magnético, no cumplen con los requisitos técnicos establecidos por el anexo C- bis de las instrucciones administrativas.

☐ ver hoja adjunta para más detalles

129

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE		Solicitud Internacional No. PCT/US2005/009899
PATENTABILIDAD		
Cuadro No. V Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, avance inventivo, o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyen la declaración		
1. Declaración		
Novedad (N)	Reivindicaciones <u>1 - 26</u> Reivindicaciones <u>ninguna</u>	SI NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones Reivindicaciones <u>1 - 26</u>	SI NO
Aplicación industrial (IA)	Reivindicaciones <u>1-3, 16-26</u> Reivindicaciones <u>ninguna</u>	SI NO
2. Citas y Explicaciones (Norma 70.7) Ver hoja separada		
Cuadro No. VII Algunos defectos que la forma y contenidos de la solicitud internacional han sido notados		
Los siguientes defectos en la forma o el contenido de la solicitud internacional han sido notados ver hoja separada		
Cuadro No. VIII Algunas observaciones de la solicitud internacional		
Las siguientes observaciones en cuanto la claridad de las reivindicaciones, descripción y los dibujos o en cuanto a la pregunta si las reivindicaciones están enteramente sustentadas por la descripción , se realizan en: Ver hoja separada		

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud
Internacional No.
PCT/US2005/009899

**Re Item I
Base de la Opinión**

La solicitud esta dirigida a:

- (i) Compuesto específico (I) prodrogas, sales farmacéuticamente aceptables y sus solventes (reivindicaciones 1-2)
- (ii) Métodos terapéuticos que envuelven compuestos de la reivindicación 1 (reivindicaciones 4-15) y
- (iii) Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del a reivindicación 1 (reivindicaciones 16- 26)

Re Item III

Ausencia de establecimiento de una opinión en lo relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Reivindicaciones 4- 15 relativas a la materia considerada por esta autoridad para ser protegida por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) PCT. Consecuentemente, una opinión no será formulada en lo relativo a la aplicación industrial de la materia de la reivindicaciones (artículo 34(4) (a) (i) PCT

Re Item V

Declaración razonada bajo la regla 66.2 (a)(ii) relativa a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial citas y explicaciones que soportan dicha declaraciones

1. Referencia es realizada al siguiente documento
D1: WO 01/90101 A, 29 de noviembre de 2001

2. Novedad:
D1 se refiere a los inhibidores de la triptasa que generalmente comprende el compuesto (i) (cf reivindicaciones 1 a 36, en combinación con la pagina 10, líneas 7 - 20 y pagina 12, líneas 18-28) compuesto (i) no es sin embargo, específicamente ejemplificado en el D1. Por lo tanto, la presente materia reclamada puede ser considerada como una selección novedosa de lo revelado por D1.

3. Nivel Inventivo:
3.1 La solicitud describe la síntesis de hidrocloreto del compuesto (i) que muestra que actúa como un inhibidor de la beta triptasa (pagina 27 líneas 9-10)

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud
Internacional No.
PCT/US2005/009899

**Re Item I
Base de la Opinión**

La solicitud esta dirigida a:

- (iv) Compuesto específico (I) prodrogas, sales farmacéuticamente aceptables y sus solventes (reivindicaciones 1-2)
- (v) Métodos terapéuticos que envuelven compuestos de la reivindicación 1 (reivindicaciones 4-15) y
- (vi) Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del a reivindicación 1 (reivindicaciones 16- 26)

Re Item III

Ausencia de establecimiento de una opinión en lo relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Reivindicaciones 4- 15 relativas a la materia considerada por esta autoridad para ser protegida por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) PCT. Consecuentemente, una opinión no será formulada en lo relativo a la aplicación industrial de la materia de la reivindicaciones (artículo 34(4) (a) (i) PCT

Re Item V

Declaración razonada bajo la regla 66.2 (a)(ii) relativa a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial citas y explicaciones que soportan dicha declaraciones

1 Referencia es realizada al siguiente documento
D1: WO 01/90101 A, 29 de noviembre de 2001

2 Novedad:

D1 se refiere a los inhibidores de la triptasa que generalmente comprende el compuesto (i) (cf reivindicaciones 1 a 36, en combinación con la pagina 10, líneas 7 - 20 y pagina 12, líneas 18-28) compuesto (i) no es sin embargo, específicamente ejemplificado en el D1. Por lo tanto, la presente materia reclamada puede ser considerada como una selección novedosa de lo revelado por D1.

3 Nivel Inventivo:

- 3.1 La solicitud describe la síntesis de hidrocloreto del compuesto (i) que muestra que actúa como un inhibidor de la beta triptasa (pagina 27 líneas 9-10)
- 3.2 El presente compuesto (i) es una selección de los inhibidores beta-de la triptasa del documento D1. Se menciona como una solución del problema de proveer más alla un inhibidor beta de la tritasa , compuesto (i) es visto de forma obvia en D1, porque esta ya contenido en lo revelado por D1. El nivel inventivo deberá únicamente ser reconocido si el solicitante esta en capacidad de mostrar evidencia sustancial relativa a que el compuesto (i) exhibe un efecto inesperado comparado con el compuesto de D1 que esta estructuralmente muy cercano e.g la particularidad preferida compuesto A3- B1-C90 de acuerdo con la pagina 49 de D1.

En respuesta a la opinión escrita de la ISA, el solicitante ha tratado de establecer nivel inventivo a través de la comparación de la información de ciertos compuestos que sus estructuras se relacionan con el presente compuesto (i) y el compuesto A3-B1-C90 de acuerdo con D1.

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud
Internacional No.
PCT/US2005/009899

En principio dicha comparación debe estar relacionada al nivel inventivo. Sin embargo el solicitante ha comparado dos hidrocrotidos y uno de los trifluoresato (ejemplo 61 de D1) con base una base libre del presente compuesto (i). Con ausencia de detalles experimentales de los compuestos probados en la forma de su sal empleadas, así no es evidente como el uso del presente compuesto (i) como una base libre afecta tales resultados. En otras palabras no es evidente como la información del solicitante dada como respuesta puede ser considerada como una comparación válida.

Por lo anterior, las reivindicaciones 1-26 de la presente solicitud adolecen de nivel inventivo.

3.3 Adicionalmente, los métodos terapéuticos y las composiciones farmacéuticas de las reivindicaciones 4- 26 comprenden solvatos del presente compuesto (i). Sin embargo, no parece plausible que sustancialmente todos los solvatos del compuesto (i) son farmacéuticamente aceptables, sin ser limitativos e.g solvatos de la acetonitrila, diclorometano, triclorometano o tetraclorometano. No parece que los métodos terapéuticos y las composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier solvato del compuesto (i) que puedan contribuir a la solución de ningún problema técnico. Por lo anterior no puede ser reconocido el nivel inventivo de las reivindicaciones 4- 26 en cuanto se refieren a solvatos del compuesto (i).

3.4 Aplicación industrial:

Para la realización de las reivindicaciones 4- 15 en el cuestionamiento relativo a la aplicación industrial, no existe un criterio unificado en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad puede también depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO por ejemplo, no reconoce como aplicación industrial la materia de las reivindicaciones de uso del compuesto en el tratamiento medico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido como primer uso en un tratamiento medico de dicho compuesto para el medicamento fabricado para un nuevo tratamiento medico.

Re Item VII

Algunos defectos relativos a la solicitud internacional

El arte relevante revelado en D1 no es mencionado en la descripción, así como tampoco el documento es identificado (regla 5.1) (a) (ii) PCT)

Re item VIII

Algunas observaciones a la solicitud internacional

La solicitud no cumple con los requerimientos del Artículo 6 PCT

1. La reivindicación 4 debe ser objetada bajo el artículo 6 PCT porque la aplicación terapéutica es funcionalmente definida como un mecanismo de acción que no permite ninguna aplicación practica en la forma en que fue definido, como un tratamiento de una condición patológica. La objeción puede solucionarse o por la introducción en las reivindicaciones de una lista de condiciones patológicas citadas en la solicitud o a través de mostrar que es útil para una persona versada en la materia reconocer condiciones adicionales que caben dentro de la definición funcional.
2. Adicionalmente, la expresión condición relacionada a la atherosclerotic plaque rupture que es utilizada n la reivindicación 5 y 12 no tiene un significado claro lo que hace tales reivindicaciones confusas
3. La declaración vaga de la pagina 28, líneas 33-36 implica que la materia de dicha protección debe ser diferente de aquella definida en las reivindicaciones, por lo anterior resultan confusas las reivindicaciones

PCT**In the
European Patent Office****Applicants File Reference:
USAV2004/0013 WO****International Filing Date:
24 March 2005 24/03/2005****International Application No.:
PCT/US2005/009899****Priority Date:
26 March 2004 26/03/2004****Title of Invention:****[4-(5-AMINOMETHYL-2-FLUORO-PHENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-(4-BROMO-3-METHYL-5-PROPOXY-THIOPHEN-2-YL)-METHANONE HYDROCHLORIDE AS AN INHIBITOR OF MAST CELL TRYPTASE****Applicant(s): Aventis Pharmaceuticals Inc., et al.****RESPONSE TO THE WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY****European Patent Office
Erhardstr 27
D-80298 Munich, Germany****Dear Sirs:**

This paper is in response to the assertion in the Written Opinion of the International Searching Authority, mailed on August 3, 2005, regarding the lack of inventive step for the instant invention. In particular, section 3.2 of the Written Opinion states in part:

"3.2 In view of D1 as most relevant state of the art, the problem underlying the application may be seen in the provision of a further tryptase inhibitor. Since the present compound (I) is already generally comprised within the compounds of D1, its provision respectively selection from the compounds of D1, is obvious for the person skilled in the art in order to solve the problem posed. Hence, in the absence of any substantiated unexpected effect of the claimed parent compound (I) compared with the closest related compound of the prior art (i.e. the particularly preferred compound A3-B1-C90 according to page 49 of D1), no inventive activity would be seen in the claimed matter."

First, Applicants disagree with the International Searching Authority's assertion that the only solution to be proffered regarding the technical problem in the instant case was to demonstrate that the instant claimed compound had improved β -tryptase properties over the D1 Compound A3-B1-C90.

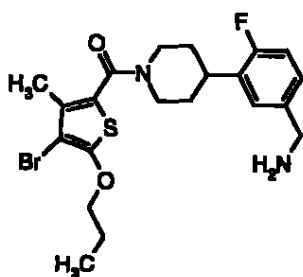
Applicants submit that a solution to a technical problem may be shown in two ways:

1. finding an alternative compound to achieve the same effect as that of the known compound from the closest prior art; or
2. finding a compound with a different property or effect (e.g. improved biological activity, advantageous physical properties, etc.).

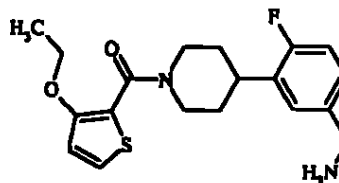
(A) Discovery of Compound I Being Significantly Structurally Distinguishable Over Cited Compound A3-B1-C90 Solves the Technical Problem for the Instant Case

The contention in the Written Opinion that Compound I of the present invention does not possess an inventive step is without merit. Applicants submit that reference D1 (WO 01/90101) does not teach or suggest to one skilled in the art, how to find Applicants' invention, i.e., a compound that concomitantly encompasses a thienyl ring that is tetra-substituted with a 3-methyl, 4-bromo, 5-propoxy and 2-carbonyl, and that bears a phenyl moiety with a fluorine substituent in the para-position relative to the amino-methyl substituent.

Furthermore, there are four significant structural differences between Compound I and Compound A3-B1-C90 as follows:



Compound I



Compound A3-B1-C90

(i) Compound I's alkoxy substituent is a propoxy group, whereas in Compound A3 B1 C90, the alkoxy substituent is an ethoxy group;

(ii) Compound I's alkoxy substituent is at the 5-position of the thienyl ring, whereas in Compound A3 B1 C90, the alkoxy substituent is at the 3-position of the thienyl ring;

(iii) Compound I has a bromo substituent on the thienyl ring, whereas Compound A3 B1 C90 does not bear a bromo substituent on the thienyl ring; and

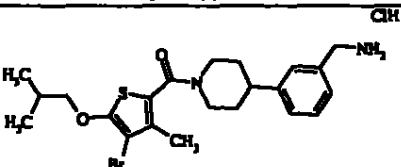
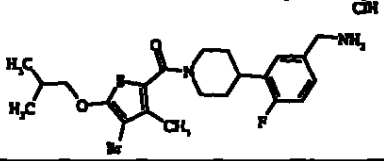
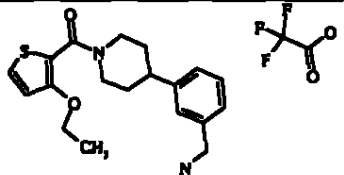
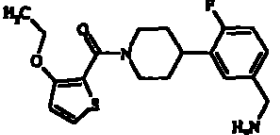
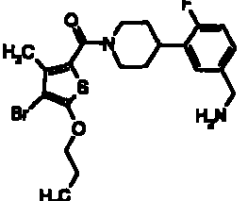
(iv) Compound I has a methyl substituent on the thienyl ring, whereas Compound A3 B1 C90 does not bear a methyl substituent on the thienyl ring.

Thus, Applicants submit that such is a solution to the technical problem in the instant case, because nothing in Reference D1 provides any motivation for finding Compound I, or modifying Compound A3-B1-C90, to prepare Applicants' claimed Compound I having the particular combination of structural features noted above.

(B) Compound I Having Unexpected and Superior Properties Over Cited Compound A3-B1-C90 Solves the Technical Problem for the Instant Case

Compound A3-B1-C90 was noted in the Written Opinion as the closest related compound in cited reference D1, over which Applicants' claimed Compound I should be distinguishable. However, no data is provided to support the contention in the Written Opinion that Applicants' claimed Compound I is not inventive over Compound A3-B1-C90.

Applicants submit that data for other compounds bearing features related to Compound A3-B1-C90, and to Applicants' claimed Compound I, when considered together, evidence that Applicants' claimed Compound I has unexpected and superior properties over Compound A3-B1-C90. The relevant compound and data are shown in the following table.

COMPOUND IDENTIFIER	Structure	Tryptase K_i (nM)
A		109
B		111.4
C (Example 61 of D1)		600
A3-B1-C90 (Cited as closest related compound from D1)		not determined
I Applicant's claimed compound		16

19
136

The sole structural difference between Compounds A and B above (which are structurally similar to Compound I), is the presence of a fluorine substituent in the para- position relative to the aminomethyl group, on the phenyl moiety. The β -tryptase inhibition data between the Compounds A and B are essentially the same, i.e., Compound A has a $K_i = 109$ nM; versus Compound B having a $K_i = 111.4$ nM. Such would lead one to conclude that the β -tryptase inhibitory activity remains essentially the same for compounds that differ structurally merely by the presence or absence of a fluoro substituent.

Also, the sole structural difference between Compound A3-B1-C90 and Compound C is the presence of a phenyl moiety with a fluorine substituent in the para- position relative to the aminomethyl substituent. Thus, while no K_i data was determined for Compound A3-B1-C90, based on what was discussed above regarding the β -tryptase inhibitory activity of Compounds A and B, one skilled in the art would expect that Compound A3-B1-C90 would have essentially the same β -tryptase inhibitory activity as that of its des-fluoro analog Compound C, i.e., a K_i of ~600 nM.

The fact that the β -tryptase activity of Compound A3-B1-C90 is expected to be about 600 nM, and the activity for Compound I is 16 nM, evidences an unexpected 38-fold superior activity for Applicants' claimed Compound I, over that expected for Compound A3-B1-C90.

Thus, Applicants submit that such is also a solution to the technical problem in the instant case because nothing would have motivated one skilled in the art to make Compound I, or expect its unexpected and superior activity.

For the forgoing reasons, Applicants respectfully request that the International Searching Authority reconsider its assertions regarding Inventive Step for the instant invention.

Respectfully submitted,

Dated: October 7, 2005

By _____
Julie Anne Knight
Attorney/Agent for Applicant

Aventis Pharmaceuticals Inc.
(a member of the sanofi-aventis group)
U.S. Patent Operations
Route #202-206 / P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
Telephone (908) 231-3679
Telefax (908) 231-2626
Aventis Docket No. USAV2004/0013 WO

20
137

PCT

**En la
Oficina de Patentes Europea**

Referencia del solicitante
USAV2004/0013 WO

Fecha de presentación
24 de marzo 2005 24/03/2005

Solicitud internacional
PCT/US2005/009899

fecha de la prioridad
26 de marzo de 2004

Título de la Invención:

[4-5-aminometil-2-fluor-fenil] piperedin-1-il]-4(4-bromo-3-metil-5 metil-5 propoxi-tiofen-2-il)-metanona hidrocloreuro como inhibidor de la célula de la tritasa.

Solicitante: Aventis Pharmaceuticals Inc., et al.

**Respuesta a la opinión escrita de la Autoridad de
búsqueda internacional**

Oficina Europea de Patentes
Erhardstr 27
D- 80298 Munich, Alemania

Apreciados señores:

Este documento de respuesta a lo establecido en la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional, enviada el 3 de agosto de 2003, relativa a la falta de nivel inventivo de la presente invención. En particular, la sección 3.2 de la opinión escrita establece:

"3.2 En vista que el D1 es el arte previo más relevante, el problema señalado en la solicitud debe ser visto en lo previsto de un nuevo inhibidor del a triptasa. En cuanto el presente compuesto (I) se encuentra ya contenido dentro del os compuestos de D1, sus provisiones seleccionadas respectivamente de los compuestos de D1, resulta obvio para una persona versada en la materia para resolver el problema expuesto. Por tanto, ante la ausencia de algún resultado inesperado por el compuesto reclamado (i) comparado con el arte previo más próximo(i.e el compuesto particularmente preferido A3- B1-C90 de acuerdo con la pagina 49 de D1) no puede ser reconocido nivel inventivo a este asunto."

En primer lugar, los solicitantes se encuentran en desacuerdo con la posición de la Oficina de Búsqueda Internacional en cuanto la única solución que pueda ser preferida en lo relativo al problema técnico en el presente caso ha sido demostrado que la presente solicitud reclama un compuesto que ha mejorado las propiedades de beta -triptasa sobre el compuesto de D1 A3-B1-C90.

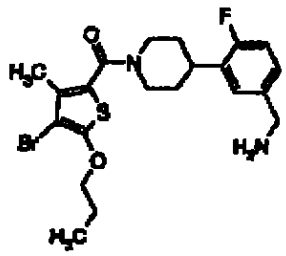
Los solicitantes argumentan que la solución al problema técnico se muestra en dos sentidos:

1. Encontrar un compuesto alternativo para alcanzar el mismo efecto que es conocido en el estado del arte.
2. Encontrar un compuesto con una propiedad que demuestre un efecto diferente (eg. una actividad biológica mejorada, propiedades físicas beneficiosas, etc)

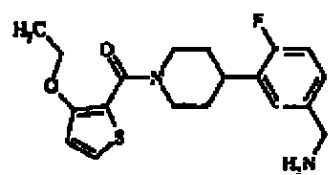
(A) Descubrimiento de incompuesto I que ha sido estructuralmente distinguible de manera significativa sobre los compuestos citados A3-B1-C90 resuelve el problema técnico del presente caso

Lo contenido en la opinión escrita relativo a que el compuesto (I) de la presente invención no propone un nivel inventivo con merito. Los solicitante se refirieron al D1 (WO/01/90101) como un arte previo que no revela o sugiere a una persona versada en la materia como haber llegado a la presente solicitud i.e un compuesto que de manera concomitante utilice un anillo de tienil que es treta- substituido con un 3- metil, 4- bromo, 5- propoxy y 2- carbonil, y que choca con un fenil moiety con un flouror sustituido en la posición relativa al amino metil.

Más aún, existe cuatro estructuras significativamente diferentes entr el compuesto I y el compuesto A3- B1-C90 como sigue:



Compound I



Compound A3-B1 C90

- (i) compuesto I's sustituto del alcoxi del grupo propoxy, en el que el compuesto A3, B1 C90, el sustituto de alcoxy es un grupo etoxy.
- (ii) Compuesto I's sustituido de alcoxy que esta en la posición 5 de el anillo tienil, en el que el compuesto A3, B1 C90, el sustituirto de alcoxy se encuentra en la posición 3 del anillo tienil.
- (iii) Compuesto I tiene un sustituto del bromo en el anuillo de tienil, en el que el compuesto A3, B1, C90 no tiene un sustituto del bromo en el anillo tienil, y
- (iv) Compuesto I tiene un sustituto del metil en el anillo del tienil, en el que el compuesto A3, B1, C90 no tiene un sustituto en el anillo del tienil.

Por lo anterior, los solicitantes argumenta que tal solución se constituye como una solución al problema técnico presentado, porque ninguna referencia a D1 provee una motivación para encontrar el compuesto I, o modificar el compuesto A3, B1 C90, para preparar lo reclamado por el solicitante teniendo la particular combinación de las estructuras que se presentan arriba.

- (B) Compuesto I teniendo una actividad inesperada superior de sus propiedades sobre los compuestos citados A3, B1, C90 resuelve el problema técnico del presente caso

Compuesto A3-B1-C90 fue notado en la opinión escrita como el arte previo más cercano, citado como la referencia D1, sobre lo cual los solicitantes reclamaron el compuesto I como distinguible. Sin embargo, no se allego información que soportara la conexión en la opinión escrita que lo reclamado por el solicitante no tiene nivel inventivo frente al compuesto A3-B1-C90.

Solicitante presenta información de otros compuestos relativos a formulas del compuesto A3-B1-C90 y del compuesto I reclamado, que cuando son considerados conjuntamente, se evidencia que lo solicitado como Compuesto I presenta resultados superiores sobre el compuesto A3- B1-C90. La información relevante se muestra en la siguiente tabla:

COMPOUND IDENTIFIER	Structure	Trypsin: K _m (nM)
A	<chem>Cc1cc(Br)c(OC(=O)N2CCc3ccc(N)cc3CC2)c(s1)C</chem>	109
B	<chem>COc1cc2c(c(s1)C)C(=O)N2CCc3ccc(N)cc3F</chem>	111.4
C (Example 61 of D1)	<chem>CC(=O)N1CCc2ccc(N)cc2CC1C3=CC=CC=C3</chem>	630
A3-B1-C90 (Cited as closest related compound from D1)	<chem>COc1cc2c(c(s1)C)C(=O)N2CCc3ccc(N)cc3F</chem>	not determined
I Applicant's claimed compound	<chem>Cc1cc(Br)c(OC(=O)N2CCc3ccc(N)cc3CC2)c(s1)C</chem>	16

La única diferencia estructural entre los compuestos A y B citados (que son estructuralmente similares al compuesto I) en presencia de un sustituto de fluorina en la posición relativa al grupo aminoetilo en el moiety fenil. La información del inhibidor de la beta triptasa entre el compuesto A y B son esencialmente los mismos i.e compuesto A tiene a $K=109$ nM versus el compuesto B que tiene a $k=111.4$ nM. De lo anterior se pueda concluir que la actividad inhibidora de beta triptasa se resume esencialmente a los mismos compuestos que difieren estructuralmente por la presencia o ausencia de un sustituto del fluor.

Adicionalmente, la única diferencia estructural entre el compuesto A3-B1-C90 y el compuesto C es la presencia del fenil moiety con un sustituto del fluoruro sustituido en la posición relativa a los sustitutos del metil. Así, que mientras ni una información de K fue determinada por el compuesto A3, B1, C90 basado en lo que fue discutido arriba acerca la actividad inhibidora de beta triptasa de los compuestos A y B, una persona versada en el arte puede esperar que el compuesto A3-B1-C90 puede, esencialmente, la misma actividad inhibitoria que beta triptasa como lo es des-fluoruro compuesto análogo C, i.e a K de 600 nM.

El hecho que la actividad de beta triptasa del compuesto A3-B1-C90 se espera que sea de 600 nM, y la actividad del compuesto I sobre el esperado del compuesto A3-B1-C90.

Por lo anterior, los solicitantes presentan una solución a un problema técnico en el presente asunto porque nunca pudo haberse motivado por una persona versada en el arte el compuesto I, o esperar su actividad superior.

Por las anteriores razones, el solicitante, respetuosamente, solicita a la Autoridad de Búsqueda Internacional reconsiderar sus apreciaciones relativas al nivel inventivo de la presente solicitud.

Respetuosamente presentado,

Octubre 7, 2005

Por: _____
Julie Anne Knight
Representante/agente del solicitante

Aventis Pharmaceuticals Inc.
(miembro del grupo sanofi aventis)
Operaciones Patentes Estados Unidos
Route No. 2002 - 206/P.O BOX 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
Telefono: (908)231-3679
Telefax (908) 231-2626
Aventis Docket No. USAV2004/0013WO

23
140

PCT

In the European Patent Office

Applicants File Reference:
USA V2004/0013 WO

International Filing Date:
24 March 2005 24/03/2005

International Application No.:
PCT/US2005/009899

Priority Date:
26 March 2004 26/03/2004

Title of Invention:
[4-(5-AMINOMETHYL-2-FLUORO-PHENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-(4-BROMO-3-METHYL-5-PROPOXY-THIOPHEN-2-YL)-METHANONE HYDROCHLORIDE AS AN INHIBITOR OF MAST CELL TRYPTASE

Applicant(s): Aventis Pharmaceuticals Inc., et al.

COMMUNICATION PURSUANT TO ARTICLE 34 AND RESPONSE TO THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

European Patent Office
Erhardstr 27
D-80298 Munich, Germany

Dear Sirs:

This paper is in response to the assertion in the Written Opinion of the International Searching Authority, mailed on August 3, 2005, regarding the lack of inventive step for the instant invention.¹ In particular, section 3.2 of the Written Opinion states in part:

"3.2 In view of D1 as most relevant state of the art, the problem underlying the application may be seen in the provision of a further tryptase inhibitor. Since the present compound (I) is already generally comprised within the compounds of D1, its provision respectively selection from the compounds of D1, is obvious for the person skilled in the art in order to solve the problem posed. Hence, in the absence of any substantiated unexpected effect of the claimed parent compound (I) compared with the closest related compound of the prior art (i.e. the particularly preferred compound A3-B1-C90 according to page 49 of D1), no inventive activity would be seen in the claimed matter."

First, Applicants disagree with the International Searching Authority's assertion that the only solution to be proffered regarding the technical problem in the instant case was to demonstrate that the instant claimed compound had improved β -tryptase properties over the D1 Compound A3-B1-C90.

¹ On October 7, 2005, this paper was prematurely submitted in response to the Written Opinion of the International Searching Authority, dated August 3, 2005. Thereafter, Applicants acknowledged that the submission would be treated as informal correspondence and reserved the right to concurrently file such submission, or an amended version thereof, concurrently with the filing of a timely Demand, for formal consideration.

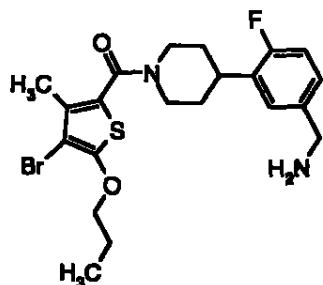
Applicants submit that a solution to a technical problem may be shown in two ways

1. finding an alternative compound to achieve the same effect as that of the known compound from the closest prior art; or
2. finding a compound with a different property or effect (e.g. improved biological activity, advantageous physical properties, etc.).

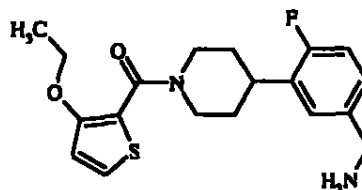
(A) Discovery of Compound I Being Significantly Structurally Distinguishable Over Cited Compound A3-B1-C90 Solves the Technical Problem for the Instant Case

The contention in the Written Opinion that Compound I of the present invention does not possess an inventive step is without merit. Applicants submit that reference D1 (WO 01/90101) does not teach or suggest to one skilled in the art, how to find Applicants' invention, i.e., a compound that concomitantly encompasses a thienyl ring that is tetra-substituted with a 3-methyl, 4-bromo, 5-propoxy and 2-carbonyl, and that bears a phenyl moiety with a fluorine substituent in the para-position relative to the amino-methyl substituent.

Furthermore, there are four significant structural differences between Compound I and Compound A3-B1-C90 as follows:



Compound I



Compound A3-B1-C90

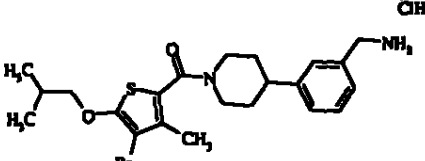
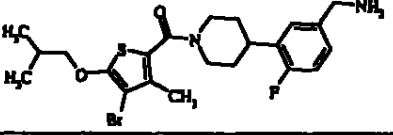
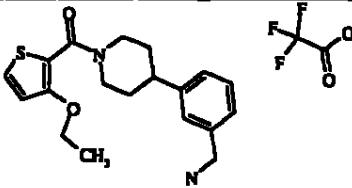
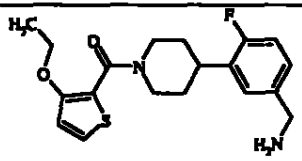
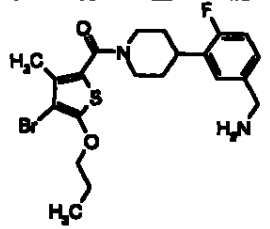
- (i) Compound I's alkoxy substituent is a propoxy group, whereas in Compound A3 B1 C90, the alkoxy substituent is an ethoxy group;
- (ii) Compound I's alkoxy substituent is at the 5-position of the thienyl ring, whereas in Compound A3 B1 C90, the alkoxy substituent is at the 3-position of the thienyl ring;
- (iii) Compound I has a bromo substituent on the thienyl ring, whereas Compound A3 B1 C90 does not bear a bromo substituent on the thienyl ring; and
- (iv) Compound I has a methyl substituent on the thienyl ring, whereas Compound A3 B1 C90 does not bear a methyl substituent on the thienyl ring.

Thus, Applicants submit that such is a solution to the technical problem in the instant case, because nothing in Reference D1 provides any motivation for finding Compound I, or modifying Compound A3-B1-C90, to prepare Applicants' claimed Compound I having the particular combination of structural features noted above.

(B) Compound I Having Unexpected and Superior Properties Over Cited Compound A3-B1-C90 Solves the Technical Problem for the Instant Case

Compound A3-B1-C90 was noted in the Written Opinion as the closest related compound in cited reference D1, over which Applicants' claimed Compound I should be distinguishable. However, no data is provided to support the contention in the Written Opinion that Applicants' claimed Compound I is not inventive over Compound A3-B1-C90.

Applicants submit that data for other compounds bearing features related to Compound A3-B1-C90, and to Applicants' claimed Compound I, when considered together, evidence that Applicants' claimed Compound I has unexpected and superior properties over Compound A3-B1-C90. The relevant compound and data are shown in the following table.

COMPOUND IDENTIFIER	Structure	Tryptase K _i (nM)
A		109
B		111.4
C (Example 61 of D1)		600
A3-B1-C90 (Cited as closest related compound from D1)		not determined
I Applicant's claimed compound		16

26
143

The sole structural difference between Compounds A and B above (which are structurally similar to Compound I), is the presence of a fluorine substituent in the para position relative to the aminomethyl group, on the phenyl moiety. The β -tryptase inhibition data between the Compounds A and B are essentially the same, i.e., Compound A has a $K_i = 109$ nM; versus Compound B having a $K_i = 111.4$ nM. Such would lead one to conclude that the β -tryptase inhibitory activity remains essentially the same for compounds that differ structurally merely by the presence or absence of a fluoro substituent.

Also, the sole structural difference between Compound A3-B1-C90 and Compound C is the presence of a phenyl moiety with a fluorine substituent in the para- position relative to the aminomethyl substituent. Thus, while no K_i data was determined for Compound A3-B1-C90, based on what was discussed above regarding the β -tryptase inhibitory activity of Compounds A and B, one skilled in the art would expect that Compound A3-B1-C90 would have essentially the same β -tryptase inhibitory activity as that of its des-fluoro analog Compound C, i.e., a K_i of ~ 600 nM.

The fact that the β -tryptase activity of Compound A3-B1-C90 is expected to be about 600 nM, and the activity for Compound I is 16 nM, evidences an unexpected 38-fold superior activity for Applicants' claimed Compound I, over that expected for Compound A3-B1-C90.

Thus, Applicants submit that such is also a solution to the technical problem in the instant case because nothing would have motivated one skilled in the art to make Compound I, or expect its unexpected and superior activity.

For the forgoing reasons, Applicants respectfully request that the International Searching Authority reconsider its assertions regarding Inventive Step for the instant invention.

Respectfully submitted,

Dated: December 20, 2005

By


Julie Anne Knight
Attorney/Agent for Applicant

Aventis Pharmaceuticals Inc.
(a member of the sanofi-aventis group)
U.S. Patent Operations
Route #202-206 / P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
Telephone (908) 231-3679
Telefax (908) 231-2626
Aventis Docket No. USAV2004/0013 WO

PCT

**En la
Oficina de Patentes Europea**

Referencia del solicitante
UBAV2004/0013 WO

Fecha de presentación
24 de marzo 2005 24/03/2005

Solicitud internacional
PCT/US2005/009899

fecha de la prioridad
26 de marzo de 2004

Título de la Invención:

[4-5-aminometil-2-fluor-fenil] piperedin-1-il]-4(4-bromo-3-metil-5 metil-5 propoxi-tiofen-2-il)-metanona hidroclicloruro como inhibidor de la célula de la tritasa.

Solicitante: Aventis Pharmaceuticals Inc., et al.

**Comunicación relativa al artículo 34 y respuesta a la opinión
escrita de la Autoridad de Búsqueda internacional**

Oficina Europea de Patentes
Erhardstr 27
D- 80298 Munich, Alemania

Apreciados señores:

Este documento de respuesta a lo establecido en la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional, enviada el 3 de agosto de 2003, relativa a la falta de nivel inventivo de la presente invención. En particular, la sección 3.2 de la opinión escrita establece:

"3.2 En vista que el D1 es el arte previo más relevante, el problema señalado en la solicitud debe ser visto en lo previsto de un nuevo inhibidor del a triptasa. En cuanto el presente compuesto (I) se encuentra ya contenido dentro del os compuestos de D1, sus provisiones seleccionadas respectivamente de los compuestos de D1, resulta obvio para una persona versada en la materia para resolver el problema expuesto. Por tanto, ante la ausencia de algún resultado inesperado por el compuesto reclamado (i) comparado con el arte previo más próximo(i.e el compuesto particularmente preferido A3- B1-C90 de acuerdo con la página 49 de D1) no puede ser reconocido nivel inventivo a este asunto."

En primer lugar, los solicitantes se encuentran en desacuerdo con la posición de la Oficina de Búsqueda Internacional en cuanto la única solución que pueda ser preferida en lo relativo al problema técnico en el presente caso ha sido demostrado que la presente solicitud reclama un compuesto que ha mejorado las propiedades de beta -triptasa sobre el compuesto de D1 A3-B1-C90.

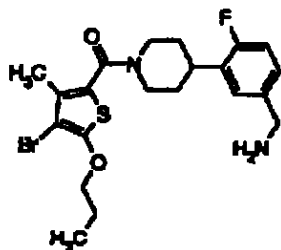
Los solicitantes argumentan que la solución al problema técnico se muestra en dos sentidos:

1. Encontrar un compuesto alternativo para alcanzar el mismo efecto que es conocido en el estado del arte.
2. Encontrar un compuesto con una propiedad que demuestre un efecto diferente (eg. una actividad biológica mejorada, propiedades físicas beneficiosas, etc)

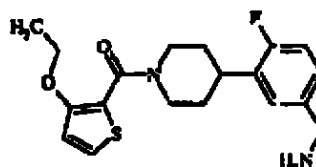
(A) Descubrimiento de incompuesto I que ha sido estructuralmente distinguible de manera significativa sobre los compuestos citados A3-B1-C90 resuelve el problema técnico del presente caso

Lo contenido en la opinión escrita relativo a que el compuesto (I) de la presente invención no propone un nivel inventivo con merito. Los solicitante se refirieron al D1 (WO/01/90101) como un arte previo que no revela o sugiere a una persona versada en la materia como haber llegado a la presente solicitud i.e un compuesto que de manera concomitante utilice un anillo de tienil que es trata- substituido con un 3- metil, 4- bromo, 5- propoxy y 2- carbonil, y que choca con un fenil moiety con un flouror substituido en la posición relativa al amino metil.

Más aún, existe cuatro estructuras significativamente diferentes entr el compuesto I y el compuesto A3- B1-C90 como sigue:



Compound I



Compound A3-B1-C90

- (i) compuesto I's sustituto del alcoxi del grupo propoxy, en el que el compuesto A3, B1 C90, el sustituto de alcoxy es un grupo etoxy.
- (ii) Compuesto I's sustituido de alcoxy que esta en la posición 5 de el anillo tienil, en el que el compuesto A3, B1 C90, el sustituirto de alcoxy se encuentra en la posición 3 del anillo tienil.
- (iii) Compuesto I tiene un sustituto del bromo en el anuillo de tienil, en el que el compuesto A3, B1, C90 no tiene un sustituto del bromo en el anillo tienil, y
- (iv) Compuesto I tiene un sustituto del metil en el anillo del tienil, en el que el compuesto A3, B1, C90 no tiene un sustituto en el anillo del tienil.

Por lo anterior, los solicitantes argumenta que tal solución se constituye como una solución al problema técnico presentado, porque ninguna referencia a D1 provee una motivación para encontrar el compuesto I, o modificar el compuesto A3, B1 C90, para preparar lo reclamado por el solicitante teniendo la particular combinación de las estructuras que se presentan arriba.

- (B) Compuesto I teniendo una actividad inesperada superior de sus propiedades sobre los compuestos citados A3, B1, C90 resuelve el problema técnico del presente caso

Compuesto A3-B1-C90 fue notado en la opinión escrita como el arte previo más cercano, citado como la referencia D1, sobre lo cual los solicitantes reclamaron el compuesto I como distinguible. Sin embargo, no se allego información que soportara la conexión en la opinión escrita que lo reclamado por el solicitante no tiene nivel inventivo frente al compuesto A3-B1-C90.

Solicitante presenta información de otros compuestos relativos a formulas del compuesto A3-B1-C90 y del compuesto I reclamado, que cuando son considerados conjuntamente, se evidencia que lo solicitado como Compuesto I presenta resultados superiores sobre el compuesto A3- B1-C90. La información relevante se muestra en la siguiente tabla:

COMPOUND IDENTIFIER	Structure	Trypsin K_m (nM)
A		109
B		111.4
C (Example 61 of D1)		630
A3-B1-C90 (Cited as closest related compound from D1)		not determined
I Applicant's claimed compound		16

La única diferencia estructural entre los compuestos A y B citados (que son estructuralmente similares al compuesto I) en presencia de un sustituto de fluorina en la posición relativa al grupo aminoetilo en el moiety fenil. La información del inhibidor de la beta triptasa entre el compuesto A Y b son esencialmente los mismos i.e compuesto A tiene a K=109 nM versus el compuesto B que tiene a k =111.4 nM. De lo anterior se puede concluir que la actividad inhibidora de beta triptasa se resume esencialmente a los mismos compuestos que difieren estructuralmente por la presencia o ausencia de un sustituto del fluor.

Adicionalmente, la única diferencia estructural entre el compuesto A3 B1-C90 y el compuesto C es la presencia del fenil moiety con un sustituto del fluoruro sustituido en la posición relativa a los sustitutos del metil Así, que mientras ni una información de K fue determinada por el compuesto A3 B1,C90 basado en lo que fue discutido arriba acerca la actividad inhibidora de beta triptasa de los compuestos A y B , una persona versada en el arte pueda esperar que el compuesto A3-B1-C90 puede, esencialmente, la misma actividad inhibitoria que beta triptasa como lo es des-fluoruro compuesto análogo C, i.e a K de 600 nM.

El hecho que la actividad de beta triptasa del compuesto A3-B1-C90 se espera que sea de 600 nM, y la actividad del compuesto I sobre el esperado del compuesto A3-B1-C90.

Por lo anterior, los solicitantes presentan una solución a un problema técnico en el presente asunto porque nunca pudo haberse motivado por una persona versada en el arte el compuesto I, o esperar su actividad superior.

Por las anteriores razones, el solicitante, respetuosamente, solicita a la Autoridad de Búsqueda Internacional reconsiderar sus apreciaciones relativas al nivel inventivo de la presente solicitud.

Respetuosamente presentado,

Octubre 7, 2005

Por: _____
Julie Anne Knight
Representante/agente del solicitante

Aventis Pharmaceuticals Inc.
(miembro del grupo sanofi aventis)
Operaciones Patentes Estados Unidos
Route No. 2002 - 206/P.O BOX 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
Telefono: (908)231-3679
Telefax (908) 231-2626
Aventis Docket No. USAV2004/0013WO