

LLOREDA & CIA. S. A.
ABOGADOS

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-8089700
FAX: 57-1-3264271 57-1-8089701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-127694-00004-0000
Fee: 2007-03-15 16:42:58 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

Re: P1.-E.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Inención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE INDOL
COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA". -
Clase: CO7D 401/12.-Expediente número 06.127.694.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 26 de Enero de 2007 y a mi memorial de fecha 14 de Febrero de 2007.

2. De la manera más atenta y en respuesta al requerimiento arriba mencionado, atentamente me permito aclarar a ese Despacho que los anexos del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Art. 36.2.b Tratado del PCT) relacionado a la solicitud de patente de la referencia, fueron presentados junto con su Traducción, como anexo a la solicitud radicada el día 20 de Diciembre de 2006, cuyo número de expediente se encuentra citado en la referencia; tal y como consta en los folios 54 a 67 del mismo.

En vista de lo anterior, anexo a este memorial copia del mencionado Reporte tal y como se presentó con sus respectivos folios.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22599	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 2005/006303	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 13.06.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 21.06.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
 INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D403/14 C07D405/14 C07D209/42 A61K31/4439 A61P3/04

Solicitante
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

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 conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluyendo esta carátula.

3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:

a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue:

☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.

b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	
☐	Casilla No. II	Prioridad	
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	
☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	

Fecha de presentación de la demanda 28.12.2005	Fecha de terminación de este reporte 11.05.2006
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 892399-0 Tx: 523656 epmu d Fax. +49 892399-4465	Funcionario autorizado Helps, I Teléfono No. +49 89 2399

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/006303

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ las reivindicaciones Nos. 31 (en parte)

porque:

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):
 - ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
 - ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
 - ☒ no se ha establecido reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones 31 (en parte)
- ☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
 - la forma escrita ☐ no ha sido suministrada
 - ☐ no cumple con la norma
 - la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada
 - ☐ no cumple con la norma
- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/006303

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, en el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, páginas

1-106 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-34 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2C)..

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/006303

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-34 No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 1-34 No: Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-30,32-34 No: Reivindicaciones 31 ver siguiente

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7):

ver hoja separada

CASILLA No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos en la forma y los contenidos de la solicitud internacional han sido notados:
ver hoja separada

CASILLA No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y los dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están satisfactoriamente soportadas por la descripción, son formuladas:

ver hoja separada

~~247~~

V REFERENCIAS Y EXPLICACIONES

En esta opinión escrita se mencionan los siguientes documentos:

WO-A-01 74773	(A)
EP-A-0,978,512	(B)
EP-A-0,624,575	(C)
WO-A-2004 000831	(D)
WO-A-02 72548	(E)
Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 7, p.2793-8 (1997)	(F)

La característica estructural novedosa de los compuestos de la reivindicación 1, es la presencia del fragmento O-Het en la posición 5 ó 6 del anillo indol, en combinación con los grupos R1 y R2 del sustituyente amida. Las reivindicaciones dependientes 2 – 24, así como la reivindicación 25, que ilustran a un proceso para la preparación de los compuestos de la reivindicación 1, la reivindicación 26 que se refiere a compuestos preparados usando el proceso de la reivindicación 25, las reivindicaciones 27 y 28 que se refieren a una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la reivindicación 1, las reivindicaciones 29 y 30 que se refieren a compuestos de la reivindicación 1 para su uso en terapia, la reivindicación 31 que está dirigida a un método de tratamiento usando los compuestos de la reivindicación 1, las reivindicaciones 32 y 33 que se refieren al uso de compuestos de fórmula 1 para la preparación de medicamentos, y la reivindicación 34 que se refiere a los compuestos, procesos y métodos de las reivindicaciones precedentes, son en consecuencia novedosas. Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 34 cumplen con los requisitos de Novedad del Artículo 33(2) del PCT.

El documento (F) describe algunos indoles sustituidos en la posición 5 por 4-piperidinilmetoxilo o 4-piperidiniletoxilo, y en la posición 2 por (2-carboxietil)aminocarbonilo, teniendo que el grupo 2-carboxietilo puede también estar sustituido por un grupo fenilsulfonilamino (ver Tablas 1 a 3). Los compuestos de la reivindicación 1, en los cuales R4 es Het-O, con Het siendo Het-3, X siendo CH2 y q siendo 0, difieren de aquellos compuestos en que R1 ó R2 no pueden representar un grupo alquilo carboxilo-sustituido. Nótese que aquellos compuestos tienen una actividad farmacológica diferente como antagonistas IIB/IIIA de glicoproteínas para la inhibición de la formación de plateletas.

El documento (C) describe indol-2-carboxamidas que están sustituidas en la posición 5 por R4-X, en donde X es O ó S y R4 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con R5. En

el caso en que R5 es dialquilamino, parece haber un solapamiento con la reivindicación 1 en donde Het representa Het-4. Sin embargo, no hay ejemplos que destruyan la novedad. Dado que los compuestos de (C) tienen una actividad diferente (inhibidores de la oxidación del LDL), la reivindicación 1 es novedosa sobre este documento, por la selección del rango alquilo C3-6 para R13.

La persona versada en la materia no habría podido obtener un indicio de la preparación de antagonistas adicionales del H3 de la histamina a partir de (C) y (F), en vista de la actividad diferente de aquellos compuestos.

El documento (B) describe algunos antagonistas del H3 de la histamina basados en bencenos sustituidos con dialquilaminoalcoxilo, pirrolidinilalcoxilo o piperidinilalcoxilo. El anillo de benceno puede además estar fusionado con un anillo ciclohexilo (ver ejemplo.29), pero no se sugiere el reemplazo del benceno por un indol sustituido con aminocarbonilo. El documento (E) describe algunos ácidos indol-2-carboxílicos amidados por grupos piperazina y su uso como antagonistas del receptor de histamina. Sin embargo, estos compuestos son activos en el receptor H4 y no se sugiere que pueda introducirse un sustituyente Het-O en el indol (como se describe en la reivindicación 1), para producir antagonistas del receptor H3.

El documento (D) describe indoles que tienen grupos 1-(4-piperidinilcarbonil)-piperidin-4-ilo en la posición 2 ó 3, que son también antagonistas del H3 de la histamina. Sin embargo, estos compuestos no parecen ser estructuralmente cercanos a los compuestos reclamados. El documento (E) también describe algunos antagonistas del H3 de la histamina basados en 2-fenil-indoles, pero estos compuestos tampoco son estructuralmente similares a los compuestos reclamados.

Para la persona versada en la materia no hubiera podido ser obvio preparar los compuestos reclamados a partir del documento (B), el cual parece ser el arte previo más cercano, con el fin de obtener antagonistas adicionales del receptor H3 de la histamina. Puede reconocerse el Nivel Inventivo (Artículo 33(3) del PCT), dado que el problema de preparar antagonistas adicionales del receptor H3 de la histamina para el tratamiento de desórdenes como la obesidad, ha sido resuelto de manera no obvia (ver páginas 139-140).

Para la evaluación de la aplicabilidad industrial de la presente reivindicación 31, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede también ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no

reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico. Sin embargo, puede permitir reivindicaciones para el primer uso en tratamiento médico de un compuesto conocido, y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

VII CIERTOS DEFECTOS DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL

Con el fin de cumplir con los requisitos de la Regla 5.1(a)(ii) del PCT, los documentos (B) y (F) deben identificarse en la descripción y debe discutirse brevemente el arte previo relevante allí revelado.

VIII CIERTAS OBSERVACIONES A LA SOLICITUD INTERNACIONAL

La expresión "inferior", empleada en términos como "alquilo inferior", etc., debe reemplazarse por un rango específico de átomos de Carbono (Artículo 6 del PCT)

La reivindicación 26 parece ser redundante dado que la protección conferida por una reivindicación de proceso, se extiende a los compuestos que son directamente preparados por dicho proceso.

La reivindicación 34 también es redundante porque repite el alcance de las reivindicaciones precedentes (Regla 9.1(iv) del PCT).

PATENT COOPERATION TREATY
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 Case 22599	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA16	
International application No. PCT/EP2005/008303	International filing date (day/month/year) 13.06.2005	Priority date (day/month/year) 21.06.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D403/14 C07D405/14 C07D209/42 A61K31/4439 A61P3/04		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
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 807 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 28.12.2005	Date of completion of this report 11.05.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Heips, I Telephone No. +49 89 2399- 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2005/006303

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, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on translations 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))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

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

1-106 as originally filed

Claims, Numbers

1-34 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/EP2005/006303

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. 31 (part)

because:

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

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

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

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 31 (part)

☐ 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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/006303

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	1-34
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-34
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-30,32-34
	No: Claims	31 see below

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/EP2005/006303

V. CITATIONS AND EXPLANATIONS

The following documents are mentioned in this Written Opinion

WO-A-01 74773	(A)
EP-A-0,978,512	(B)
EP-A-0,624,575	(C)
WO-A-2004 000831	(D)
WO-A-02 72548	(E)
Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 7, p.2793-8 (1997)	(F)

The novel structural feature of the compounds of claim 1 is the presence of the O-Het moiety at the 5 or 6 position of the indole ring, in combination with the R1 and R2 groups on the amide substituent. The dependent claims 2-24, as well as claim 25 drawn to a process for the preparation of compounds of claim 1, claim 26 drawn to compounds prepared by the process of claim 25, claims 27 and 28 drawn to pharmaceutical composition containing compounds of claim 1, claims 29 and 30 drawn to compounds of claim 1 for use in therapy, claim 31 drawn to a method of treatment using compounds of claim 1, claims 32 and 33 drawn to the use of compounds of claim 1 for the preparation of medicaments, and claim 34 drawn to compounds, processes and methods of previous claims are novel by consequence. Claims 1 to 34 therefore meet the Novelty requirements of Article 33(2) PCT.

Document (F) describes some indoles substituted at the 5-position by 4-piperidinylmethoxy or 4-piperidinylethoxy, and at the 2-position by (2-carboxyethyl)aminocarbonyl, the 2-carboxyethyl group may also be substituted by phenylsulfonylamino (see Tables 1 to 3). Compounds of claim 1, in which R4 is Het-O, Het being Het-3, X being CH2 and q being 0, differ from these compounds in that R1 or R2 cannot represent carboxy substituted alkyl. It is noted that these compounds have a different pharmacological activity as glycoprotein IIB/IIIA antagonists for inhibition of platelet formation.

Document (C) describes indole-2-carboxamides which are substituted at the 5-position by R4-X, in which x is O or S and R4 is hydrogen or alkyl optionally substituted by R5. For the

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

International application No.

PCT/EP2005/006303

case where R5 is dialkylamino, there appears to be an overlap with claim 1 in which Het represents Het-4. However, there are no novelty destroying examples. Since the compounds of (C) have a different activity, being LDL oxidation inhibitors, claim 1 is novel over this document by selection of the C3-6 alkyl range for R13.

The skilled man would not have started from documents (C) and (F) with a view to preparing further histamine H3 antagonists in consideration of the different activity of these compounds.

Document (B) describes some histamine H3 antagonists based on dialkylaminoalkoxy, pyrrolidinylalkoxy, or piperidinylalkoxy substituted benzenes. The benzene ring may also be fused to a cyclohexyl ring (see example 29), but the replacement of the benzene by aminocarbonyl substituted indole is not suggested. Document (E) describes some indole-2-carboxylic acids amidated by piperazine groups and their use as histamine receptor antagonists. However, these compounds are active at the H4 receptor, and there is no suggestion given that a Het-O substituent as described in claim 1 could be introduced to the indole to make available H3 receptor antagonists.

Document (D) describes indoles bearing 1-(4-piperidinylcarbonyl)-piperidin-4-yl groups at the 2 or 3-position, these compounds also being histamine H3 antagonists. However, these compounds appear not to be structurally close to the presently claimed compounds. Document (E) also describes some histamine H3 antagonists based on 2-phenyl-indoles, but these compounds are also not structurally close to the presently claimed compounds.

Starting from document (B), which appears to be the closest prior art, it would not have been obvious for the skilled man to prepare the presently claimed compounds in order to make available further histamine H3 receptor antagonists. Inventive step (Article 33(3) PCT) can be recognised because the problem of making available further histamine H3 receptor antagonists for the treatment of disorders such as obesity has been solved in a non obvious manner (see pages 139-140).

For the assessment of the present claim 31 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

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

International application No.

PCT/EP2005/006303

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.

VII CERTAIN DEFECTS IN THE INTERNATIONAL APPLICATION.

In order to meet the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, documents (B) and (F) should be identified in the description and the relevant prior art disclosed therein should be briefly discussed.

VIII. CERTAIN OBSERVATIONS ON THE INTERNATIONAL APPLICATION.

The expression "lower" where used in definitions such as "lower alkyl", etc. should be replaced by a specific C-atom range (Article 6 PCT).

Claim 26 appears to be redundant because the protection conferred by a process claim already extends to compounds when directly prepared by such a process.

Claim 34 is also redundant because it is merely repeating the scope of the previous claims (Rule 9.1(iv) PCT).