

160

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-002341- -00004-0000

Fecha: 2009-01-06 16:06:47 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 21

Re: Expediente No. 08-002.341

Solicitud de patente de invención titulada: "SALES METÁLICAS DE 2'-(1H-TETRAZOL-5-IL)-1,11-BIFENIL-4-CARBOXIALDEHÍDO"

Solicitante: NOVARTIS A.G.

Nuestra Ref.: P2007/000216

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No 12804
MEDIANTE FIJACIÓN EN LISTA No. 326
DE FECHA 3 DE OCTUBRE DE 2008.

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 43 de la Decisión 486, ante la oposición interpuesta por el doctor José Luis Reyes Villamizar, actuando como apoderado de la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A.:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de presentar esta solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

161

[Handwritten signature]

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

Reivindicación original	Modificación
2	El termino [Kat] ^{nt} ha sido modificado para adicionar nuevos cationes de acuerdo con la divulgación efectuada en la Descripción página 5, último párrafo y página 6.
7	El termino [Kat] ^{nt} ha sido modificado de acuerdo con la divulgación efectuada en la Descripción página 5, último párrafo y página 6.
11	Se corrigió la dependencia de las Reivindicaciones 6 a 8.
	Nuevas Reivindicaciones 15 y 16, que encuentran soporte en la página 17.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Opositor argumenta que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1-5 no es inventiva, dado que se refiere a procedimientos que involucran reacciones ácido-base ampliamente conocidas.

Adicionalmente, el Opositor señala que el documento WO2004/026847 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención. El Opositor argumenta que D1 revela un proceso de manufactura de valsartan que emplea los mismos intermediarios y la misma ruta sintética que se emplea en la presente invención. Adicionalmente, el Opositor indica que aún cuando D1 no revela detalles relacionados con la producción de la sal de Formula IA, sí sugiere de manera general la obtención de sales de derivados de tetrazol-bifenil-carbaldehídos.

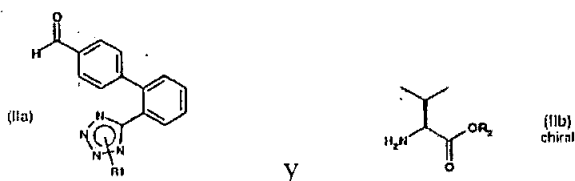
Asimismo, el Opositor argumenta que el documento WO2005/014602 (D2) afecta la novedad de las Reivindicaciones 9 y 10, y el nivel inventivo de las reivindicaciones restantes. El Opositor argumenta que D2 revela los mismos intermediarios de la presente invención y la reacción de cicloadición de compuestos de Formula III con una azalida de fórmula (R¹)(R²)-M-N₃.

b- i) En primer lugar, debo resaltar que el objeto de la presente invención es el de proporcionar un proceso alternativo para la manufactura de compuestos farmacéuticos activos como Bloqueadores del Receptor de Angiotensina (ARB por sus siglas en inglés, especialmente valsartan) que presentan la estructura A (página 1 de la Descripción), vía la formación de sales

de fórmula IA. Indudablemente, el empleo de dichas sales en la manufactura de ingredientes activos, como el valsartán, es nuevo. Es más, ninguno de los documentos citados por el Opositor revela la formación de sales a través del átomo de Nitrógeno de la posición 2 del anillo tetrazol (remoción del protón 2H), tal como se revela en la presente invención.

En este punto es importante recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, es claro que D1 o D2, al no revelar la sal de Fórmula IA, no pueden afectar su novedad.

ii) D1 revela un proceso para la manufactura de Valsartan mediante la reacción de un compuesto de Formula IIa con un compuesto de Formula IIb:



Sin embargo, D1 no considera el uso o la formación de sales, a través del anión formado por remoción del protón (H^+) del anillo tetrazol (presente invención). De hecho, R^1 en D1 corresponde únicamente a grupos protectores (página 5 de D1). Así las cosas, D1 no proporciona enseñanzas o sugerencias que conduzcan al empleo de sales de Formula IA en la manufactura de Valsartan, tal como se reclama en la presente invención. Adicionalmente, D1 no revela o siquiera sugiere la formación del anillo tetrazol mediante la formación de un derivado hidroximetilo-bifenilo con un compuesto de azida, tal como se reclama en la reivindicación 10 de la presente invención.

En cuanto a D2, debo anotar que si bien dicha referencia menciona que los ciclos de tetrazol pueden formar sales (página 3, 1er párrafo), aún considerando la formación de un grupo ácido en el ciclo tetrazol (es decir, 5-tetrazolil), D2 no hace referencia a la formación de aniones mediante la remoción del protón del átomo de nitrógeno en la posición 2 del anillo de tetrazol (2H), tal como se revela en la presente invención.

¹ Manual Andino de Patentes, OMPI 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 9.4.

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

iii) En cuanto al nivel inventivo, debo señalar enfáticamente que D1 y/o D2 no enseñan o siquiera sugieren el empleo de sales de Fórmula IA en la manufactura de valsartan. De hecho, los ejemplos de D1 y D2 ilustran procesos en los que el grupo tetrazol del carbaldehído se encuentra en la forma neutra o sustituida por un grupo orgánico. Una persona medianamente versada en la materia con conocimiento de D1 y/o D2, no encontraría motivación alguna para tratar el carbaldehído neutral con una base con el objeto de preparar una sal de Formula IA y usarla en la síntesis de ingredientes activos como el valsartán. Adicionalmente, el uso de un grupo carbaldehído donde el hidrogeno del tetrazol se encuentra sustituido por un residuo orgánico, se aparta significativamente del empleo de compuestos de Formula IA, en las que el nitrógeno del tetrazol no solo no está sustituido, si no que además el protón H^+ es removido para formar un anión capaz de generar dicha sal de Formula IA.

En cuanto las Reivindicaciones 9 y 10, que reclaman procesos que involucran operaciones de oxidación y ciclo adición, debo señalar que las mismas son dependientes de la Reivindicación 1, cuyo nivel inventivo quedó demostrado anteriormente. Por lo tanto, las Reivindicaciones 9 y 10 también son novedosas e inventivas, en tanto que, por definición, comprenden las mismas características esenciales de la reivindicación de la cual dependen.

iv) Por otra parte, debo subrayar que la presente invención exhibe ventajas sorprendentes sobre el arte previo, que están asociadas justamente al uso de sales de Formula IA en la preparación de ingredientes activos. Por ejemplo, las sales de formula IA permiten la ejecución de reacciones posteriores en seco (aminación reductiva), superando los inconvenientes del arte previo (por ejemplo D2), donde necesariamente el aldehído debe usarse en reacciones por vía húmeda.

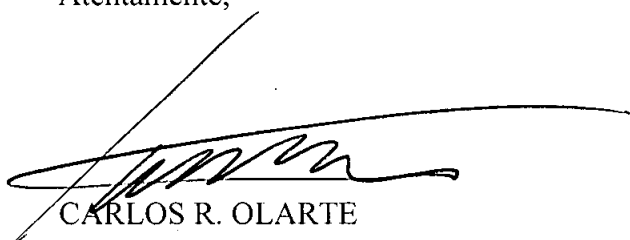
En particular, las sales de Formula IA son altamente estables, pueden ser secadas eficientemente y usadas en forma seca, conllevando a procesos con bajos niveles de impurezas, lo que facilita el empleo de intermediarios en la síntesis de productos finales con rendimientos y/o calidad mejorados (menor generación de productos de degradación, de desperdicios y menor consumo de energía). En conclusión, la presente invención proporciona un proceso de producción mejorado, que facilita las operaciones a gran escala en procesos industriales.

5

v) Adicionalmente, llamo respetuosamente la atención sobre el Reporte de Examen Preliminar Internacional emitido por la Autoridad de Examen el 16 de enero de 2008 (Anexo 1), en el cual se indica claramente que la presente invención satisface a cabalidad los requisitos de patentabilidad.

3. En conclusión, considero que las observaciones presentadas por el Opositor han sido resueltas y solicito respetuosamente se proceda con el examen de fondo de la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

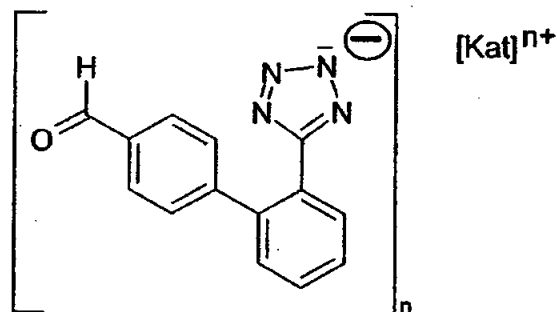
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.
- Anexo 1: Reporte del Examen Preliminar Internacional (en inglés).

165

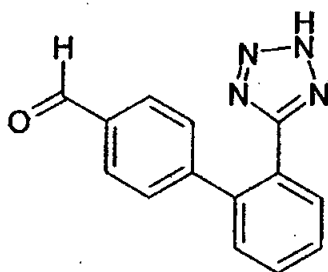
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un proceso o método para la fabricación de una sal de un aldehído de la Fórmula IA:



(IA)

o un tautómero del mismo, en donde $[Kat]^{n+}$ es un catión, y n es 1, 2, 3, 4, 5, ó 6, el cual comprende formar y aislar esta sal a partir de una solución que comprende un compuesto de la Fórmula I:



(I)

y un material que proporciona cationes.

2. El proceso o método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde, en la Fórmula IA, $[Kat]^{n+}$ es un catión seleccionado a partir del grupo que consiste en cuando menos uno de cationes de metales alcalinos con $n=1$, cationes de metales alcalinotérreos con $n=2$, cationes de aluminio, cationes de indio, cationes de galio, cationes de molibdeno, cationes de tungsteno, cationes de manganeso, cationes de hierro, cationes de cobalto, cationes de

166

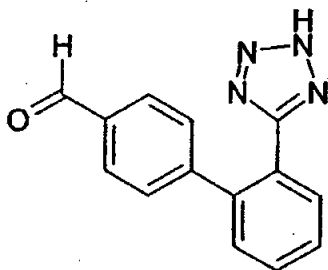
niquel, cationes de cobre, cationes de zinc, y cationes de amonio insustituido o sustituido, por ejemplo el ion de amonio, los cationes de amonio sustituido, en especial los cationes de amonio mono-, di-, tri-, ó de preferencia tetra-sustituidos, en donde los sustituyentes son de preferencia fracciones orgánicas enlazadas por medio de un átomo de carbono, y, por ejemplo, se pueden seleccionar a partir del grupo que consiste en alquilo, tal como alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, arilo, tal como arilo mono-, bi-, ó tri-cíclico con 6 a 20 átomos del anillo, aril-alquilo, en donde arilo y alquilo de preferencia son como recién se definieron, cicloalquilo, tal como cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, en donde cicloalquilo y alquilo son de preferencia como recién se definieron, heterociclilo, en donde el heterociclilo de preferencia es un anillo mono-, bi-, ó tri-cíclico insaturado, parcialmente saturado, o completamente saturado que tiene de 3 a 20 átomos del anillo, y cuando menos 1, por ejemplo hasta 3 átomos del anillo son heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, o de preferencia oxígeno o azufre, y heterocicilil-alquilo, en donde heterociclilo y alquilo son de preferencia como recién se definieron, o el nitrógeno de amonio puede ser parte de un anillo, por ejemplo como parte de un heterociclo, por ejemplo un anillo mono-, bi-, ó tri-cíclico insaturado, parcialmente saturado, o completamente saturado que tiene de 3 a 20 átomos del anillo, en donde cuando menos 1, y de preferencia hasta 3 átomos del anillo son heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, con la condición de que cuando menos esté presente un nitrógeno del anillo.

167
8

3. Un proceso o método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 ó 2, en donde el material que proporciona cationes es una sal, un metal, un hidruro de metal, o una resina intercambiadora de cationes.

4. Un proceso o método de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde la sal es una sal básica de un metal o un catión de amonio insustituido o sustituido, de preferencia con un metal o catión como se describe para $[Kat]^{n+}$ en la Fórmula IA de la Reivindicación 2, en especial una sal de adición de ácido de un ácido orgánico o inorgánico débil, por ejemplo un ácido carbónico, un fosfato o en especial un carbonato, o más preferiblemente un hidróxido o una sal de alcoholato, en donde, como una sal de alcoholato, se prefiere el anión de un alcohol aromático, alicíclico, aromático-alifático, alicíclico-alifático, o de preferencia alifático, cada uno de los cuales puede tener de preferencia hasta 20, más preferiblemente hasta 7 átomos de carbono, por ejemplo el anión de un alcohol alquílico con hasta 20, de preferencia con hasta 7 átomos de carbono, más preferiblemente, por ejemplo, el anión de metanol o etanol.

5. El proceso o método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde la formación de una sal de la Fórmula IA tiene lugar mediante la disolución de un compuesto de la Fórmula I:

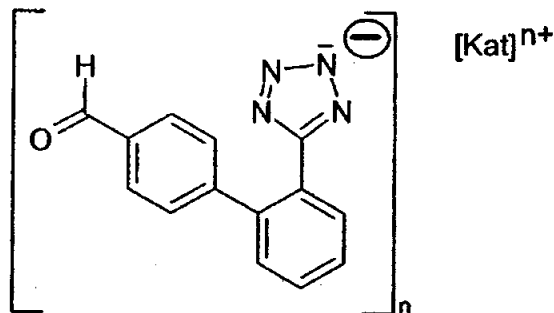


(I)

A

y un material formador de cationes, en especial el material formador de cationes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, en uno o más solventes o diluyentes, y el aislamiento de una sal de la Fórmula IA, seguido en especial por distribución, neutralización, cristalización, recristalización, digestión, cromatografía, evaporación, secado, filtración, lavado, centrifugación, o una combinación de dos o más de estos métodos.

6. Una sal de la Fórmula IA:



(IA)

o un tautómero de la misma, en donde [Kat]ⁿ⁺ es un catión, y n es 1, 2, 3, 4, 5, ó 6.

7. Una sal de la Fórmula IA de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde [Kat]ⁿ⁺ es un catión de metal alcalino, tal como litio, sodio, potasio, rubidio o cesio ($n=1$), un catión de metal alcalinotérreo, tal como magnesio, calcio, estroncio o bario ($n=2$), un catión de aluminio, un catión de indio, un catión de galio, un catión de molibdeno, un catión de tungsteno, un catión de manganeso, un catión de hierro, un catión de cobalto, un catión de níquel, un catión de cobre, un catión de zinc o un catión de amonio insustituido o sustituido, en especial como se define en la Reivindicación 2.

8. Una sal de la Fórmula IA, de acuerdo con cualquiera

10/169

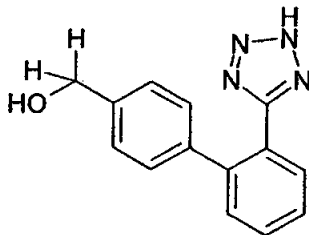
de las Reivindicaciones 6 ó 7, seleccionada a partir del grupo que consiste en las sales con los siguientes nombres:

sal potásica de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído,

sal sódica de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído, y

sal de litio del 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído.

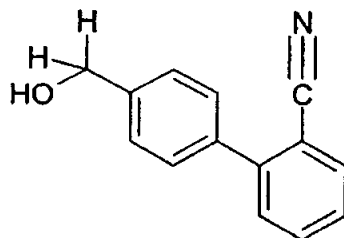
9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, el cual comprende además fabricar un compuesto de la Fórmula I como se da en la reivindicación 5, mediante la oxidación de un compuesto de hidroximetilo de la Fórmula II:



(II)

o una sal del mismo, hasta un compuesto de la Fórmula I que entonces, en el mismo recipiente de reacción o después del aislamiento del material crudo, se puede hacer reaccionar de acuerdo con la presente invención para obtener una sal de la Fórmula IA.

10. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 9, el cual comprende además formar un compuesto de la Fórmula II como se da en la Reivindicación 9, mediante la reacción de un cianuro de la Fórmula III:



(III)

con una azida de la fórmula $(R_1)(R_2)-M-N_3$, en donde R_1 y R_2 representan, independientemente uno del otro, un residuo orgánico, en especial alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, isobutilo, butilo terciario, u octilo normal; alqueno de 3 a 7 átomos de carbono, tal como alilo o crotilo; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclohexilo; fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como bencilo ó 2-fenetilo; fenil-alqueno de 2 a 5 átomos de carbono, tal como cinamilo; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como ciclopropil-metilo ó ciclohexil-metilo; o fenil-alqueno de 2 a 5 átomos de carbono; y M es boro o aluminio.

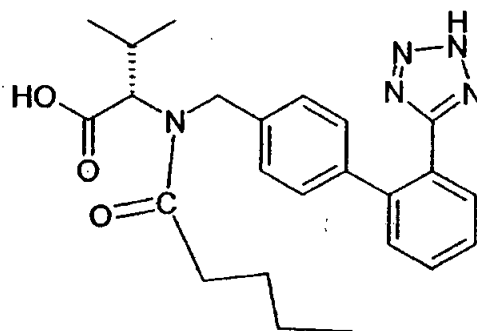
11. Un proceso o método para la fabricación de un producto farmacéutico, el cual comprende el uso de una sal de la Fórmula IA como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 8.

12. El proceso o método de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde el producto farmacéutico es un bloqueador del receptor de angiotensina, de preferencia valsartan.

XZ

13. El proceso o método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 11 ó 12, el cual comprende el uso de una sal de la Fórmula IA obtenida de acuerdo con un método o proceso como se describe en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, más preferiblemente obtenida de acuerdo con la Reivindicación 9, y de una manera muy preferible de acuerdo con la Reivindicación 10.

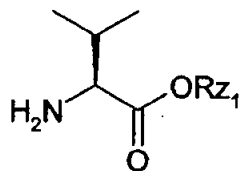
14. Un proceso o método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 13, para la producción del valsartan de la Fórmula VII:



(VII)

o una sal del mismo, el cual comprende:

a) hacer reaccionar una sal de la Fórmula IA con un derivado de valina de la Fórmula IV:

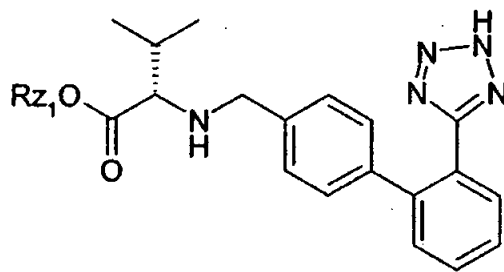


(IV)

o una sal del mismo, en donde Rz₁ es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, bajo condiciones de aminación reductiva;

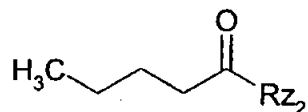
13 122

b) acilar un compuesto resultante de la Fórmula (V):



(V)

en donde Rz_1 es como se define para un compuesto de la Fórmula IV, o una sal del mismo, con un compuesto de la Fórmula VI:

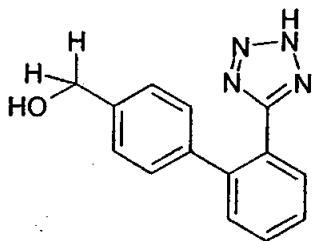


(VI)

en donde Rz_2 es un grupo activador;

y remover cualquiera de los grupos protectores presentes.

15. Una sal de un compuesto de fórmula (II)



(II)

el cual es una sal del correspondiente anión con un catión metálico $[Kat]^{n+}$, en donde $[Kat]^{n+}$ es un catión y n es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

16. Un sal de fórmula (II) de acuerdo con la Reivindicación 15, en donde $[Kat]^{n+}$ es un catión de metal

~~14~~ 173

alcalino, tal como litio, sodio, potasio, rubidio ó cesio ($n = 1$), un catión de metal alcalinotérreo, tal como magnesio, calcio, estroncio ó bario ($n = 2$), un catión de aluminio, un catión de indio, un catión de galio, un catión de molibdeno, un catión de tungsteno, un catión de manganeso, un catión de hierro, un catión de cobalto, un catión de níquel, un catión de cobre, un catión de zinc ó un catión de amonio insustituido o sustituido.

15/174

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT :- 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 99,690
FECHA : DICIEMBRE 23 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14443951	23/12/2008	8,092,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
TOTAL :			\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

1. NAME OF THE PROJECT

2. DATE

3. LOCATION

4. OBJECTIVES

NO.	NAME	TYPE	STATUS	DATE	REMARKS
1	...	...	...	...	...
2	...	...	...	...	...
3	...	...	...	...	...
4	...	...	...	...	...
5	...	...	...	...	...

5. SUMMARY

6. CONCLUSION

7. REFERENCES

8. APPENDICES

9. SIGNATURE

10. DATE

775
16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 283
FECHA : ENERO 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEF. ANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR	8,000.00
		TOTAL :	\$ 8,000.00

SON: OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

17

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/EP2006/006730	International filing date (day/month/year) 10.07.2006	Priority date (day/month/year) 11.07.2005	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D257/04			
Applicant NOVARTIS AG			

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

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

2. FURTHER ACTION

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

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA: European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaag NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Fritz, Martin Telephone No. +31 70 340-3024
--	---	---

1
1
**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/006730

177

18

Box No. I Basis of the opinion

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/006730

19 128

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2006/006730

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- D1: US-A-5 371 233 (DAUMAS ET AL) 6 December 1994 (1994-12-06)
D2: WO 2004/026847 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; DENNI-
DISCHERT, DONATIENNE; HIRT, H) 1 April 2004 (2004-04-01)
D3: WO 2005/014602 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; SEDELMEIER,
GOTTFRIED) 17 February 2005 (2005-02-17) cited in the application

The present application relates to a process for the preparation of a compound (IA) (claims 1-5,9-10), the compounds (IA) themselves (claims 6-8), and a process for the preparation of a pharmaceutical involving the use of (IA) (claims 11-14).

The compounds (IA) are salts of a substituted tetrazolate; the neutral form of the latter, the compound 2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carbaldehyde, and derivatives thereof, wherein the 1-position of the tetrazole is protected is mentioned first in the examples of D1. This document also refers to the suitability of these compounds as intermediates in the preparation of certain pharmaceuticals (cf. D1, col. 10, lines 4-11).

The use of the neutral compound as well as 1-protected derivatives thereof as intermediates especially for the synthesis of valsartane and other angiotensin receptor blockers is specifically disclosed in D2-D3 (examples).

None of these documents discloses a salt (IA).

The subject-matter of claims 1-14 according to the present case is therefore novel in the sense of Article 33(2) PCT.

As closest prior art can be regarded D2 or D3.

The problem underlying the present application was to provide an alternative process for the preparation of pharmaceutically active compounds comprising a moiety (A) as displayed on p. 1 of the description as pharmacophore.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/006730

In the examples of D2 and D3 either the neutral form or, alternatively, certain protected derivatives of 2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carbaldehyde, i.e. such compounds wherein the hydrogen of the tetrazole moiety is replaced by an organic rest are used as intermediates in the synthesis of certain pharmaceuticals.

A skilled man being aware of D2 and/or D3 has no incentive to convert, via abstraction of the hydrogen in the 1-position of the tetrazole moiety with a strong base, the neutral intermediate 2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carbaldehyde into an anion.

The use of the above mentioned protected molecules, i.e. derivatives of 2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carbaldehyde in which this hydrogen is replaced by an organic rest actually teaches away from considering a modification that would lead to the compounds (IA).

It must therefore be concluded that the problem underlying the present case has been solved in a non-obvious manner.

An inventive step in the sense of Article 33(3) PCT can therefore be acknowledged for the subject-matter of claims 1-14.

Further objections:

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D2 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.