

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-035075- -00006-0000

Fecha: 2010-02-03 14:59:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESTA/OPOSICI Folios: 13

P-1133

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 08-035.075

Solicitud de patente a nombre de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

Respuesta a la oposición presentada por LAFRANCOL S.A.

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53 piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**., ubicada en Osaka-shi Japón, doy respuesta al oficio No. 12472 notificado por fijación en lista el 13 de noviembre de 2009, por medio del cual se corrió traslado de la oposición presentada por la sociedad LAFRANCOL S.A. contra la solicitud de patente de la referencia, correspondiente a la invención titulada *"INHIBIDORES DEL DIPEPTIDIL PEPTIDASA PARA TRATAR DIABETES"*.

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo pliego reivindicatorio que consta de 39 reivindicaciones dirigidas a la composición farmacéutica que es uno de los aspectos cubiertos por la invención en estudio, principalmente entre las páginas 16 a 29 de la memoria descriptiva.

Sobre este particular, el señor examinador podrá observar que estas reivindicaciones corresponden en esencia a las antiguas cláusulas 47 a 85 originalmente presentadas. Adicionalmente, el capítulo reivindicatorio actual ya no hace mención alguna a método de tratamiento o uso de los compuestos de la invención en estudio.

En cuanto a estas modificaciones me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de realzar la novedad y la altura inventiva de la invención en

estudio a la luz de los requerimientos de la decisión 486 de la Comunidad Andina y en respuesta a las objeciones presentadas por LAFRANCOL S.A.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. PRETENSIONES DE LAS OPOSICIONES:

Adicionalmente, respetuosamente me permito manifestar que me opongo a la pretensión del escrito de oposiciones por cuanto, como se demuestra más adelante, la invención presentada por mi mandante cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo. En consecuencia, se debe otorgar el privilegio de patente de invención y expedir el título correspondiente.

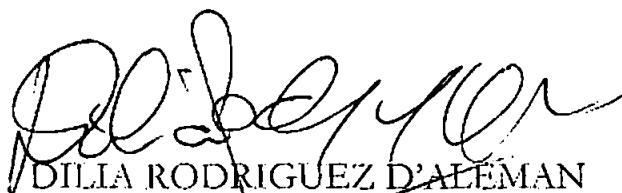
El opositor menciona en su escrito que la presente solicitud carecería de novedad y nivel inventivo a la luz del libro "INDEX MERCK" que reporta la molécula metformina y glimepirida.

Con relación a las consideraciones realizadas por el opositor, como primera medida me permito decir que el escrito presentado por LAFRANCOL carece de sustento técnico ya que de ninguna manera el opositor logra demostrar que de alguna forma la presente invención carezca de los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 de la Comunidad Andina. En efecto, el documento citado por el opositor corresponde al compendio de compuestos químicos "INDEX MERCK" que se encarga de recopilar la información básica de la mayoría de los compuestos químicos bien sea de origen natural o sintetizador por el hombre.

En este orden de ideas, resulta irrelevante señalar que compuestos como metformina o glimepirida, sean conocidos en la técnica, pues teniendo en cuenta el alcance de la invención principalmente ahora mediante el nuevo capítulo reivindicatorio, la composición farmacéutica reclamada no había sido divulgada por dicho documento. Es más, el INDEX MERCK no hace ningún reporte o sugerencia que los compuestos metformina o glimepirida pudieran ser combinados con un compuesto I como los reportados en la presente solicitud.

Así las cosas, me permito solicitar a ese despacho se declaren infundadas las oposiciones presentadas por LAFRANCOL S.A ya que no son relevantes para afectar la materia objeto de la presente invención, más ahora a la luz del nuevo juego de reivindicaciones y solicito continuar con el trámite administrativo en el presente caso.

Señor Superintendente,



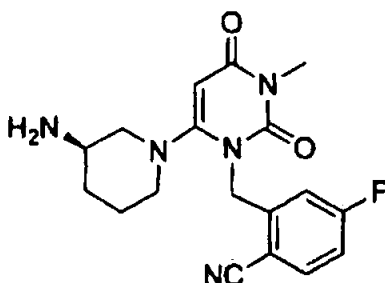
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

C.C.41.654.882 de Bogotá

T.P. 20824

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica formulada en una dosis individual caracterizada porque dicha dosis individual contiene entre 1 mg y 250 mg del compuesto I que tiene la fórmula:



2. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la dosis individual contiene entre 5 mg y 200 mg del compuesto I.

3. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la dosis individual contiene entre 5 mg y 150 mg del compuesto I.

4. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la dosis individual contiene entre 15 mg y 100 mg del compuesto I.

5. Una composición farmacéutica de conformidad con

la reivindicación 1, caracterizada porque la dosis individual contiene 5 mg del compuesto I.

6. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la dosis individual contiene 6.25 mg del compuesto I.

7. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la dosis individual contiene 10 mg del compuesto I.

8. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la dosis individual contiene 20 mg del compuesto I.

9. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la dosis individual contiene 25 mg del compuesto I.

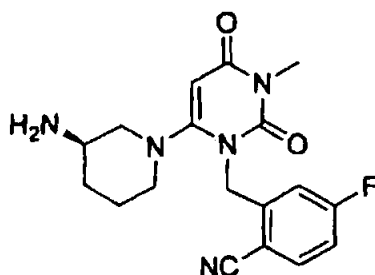
10. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la dosis individual contiene 50 mg del compuesto I.

11. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la dosis individual contiene 100 mg del compuesto I.

12. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11,

caracterizada porque además comprende uno o más compuestos antidiabéticos diferentes del compuesto I.

- 5 13. Una composición farmacéutica formulada en una forma de dosificación individual caracterizada porque dicha forma de dosificación individual contiene entre 1 mg y 250 mg del compuesto I y uno o más compuestos antidiabéticos diferentes del
10 compuesto I en donde el compuesto I tiene la fórmula



14. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13
15 caracterizada porque la forma de dosificación individual contiene uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste de moduladores de la trayectoria de señalización de insulina, compuestos que influyen una producción de
20 glucosa hepática irregular, mejoradores de la sensibilidad a la insulina y mejoradores de la secreción de la insulina.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con
25 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,

caracterizada porque la forma de dosis individual contiene uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste de inhibidores de tirosina fosfatasa proteínica, inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatase, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glicógeno fosforilasa, antagonistas del receptor glucagon, inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, inhibidores de piruvato deshidrogenasa quinsasa, inhibidores de alfa-glucosidasa, inhibidores del vaciado gástrico, insulina y agonistas de α_2 -adrenérgico.

16. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 caracterizada porque la forma de dosificación individual contiene uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste de inhibidores GSK-3, agonistas del receptor retinoide X, agonistas beta-3 AR, moduladores UCP, tiazolidindionas antidiabéticas, agonistas PPAR gama tipo no glitazonas, agonistas duales PPAR gama/PPAR alfa, compuestos que contienen antidiabéticos de vanadio y biguanidas.

17. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 caracterizada porque la forma de dosificación individual comprende uno o más compuestos

antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste de (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidin-2,4-diona, 5-([4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil)-tiazolidin-2,4-diona, 5-([4-(1-metil-ciclohexil)metoxi)-fenil]metil)-tiazolidin-2,4-diona, 5-([4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil)-tiazolidin-2,4-diona, 5-[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]benzil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidin-2,4-diona, bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano, 5-[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxyetoxy]-benzil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropancarboxilamino)-benzil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-([4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenilmetil)-tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenil-sulfonil)tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-chlorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidin-2,4-dione, 5-([4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil)-tiazolidin-2,4-diona, 5-([2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidin-2,4-diona and 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-benzil)benzamida, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

18. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la forma de dosificación individual comprende metformina, que incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35

19. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13

caracterizada porque la forma de dosificación individual comprende un derivado de sulfonil urea.

20. Una composición farmacéutica de conformidad con
5 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13
caracterizada porque la forma de dosificación
individual contiene uno o más compuestos
antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste
de glisoxepid, gliburida, glibenclamida,
10 acetohexamina, cloropropamida, glibornurida,
tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida,
gliquidona, glyhexamida, fenbutamida, tolciclamida,
glimepirida y gliclazida incluyendo cualquier sal
farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

21. Una composición farmacéutica de acuerdo con
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13
caracterizada porque la forma de dosificación
individual comprende uno o más compuestos
20 antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste
de hormonas de incretina o mímicas de las mismas,
agonistas del receptor de imidazolina celular beta,
y secretagogos de insulina de acción corta.

25 22. Una composición farmacéutica de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,
caracterizada porque la forma de dosificación
individual comprende insulina.

23. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque la forma de dosificación individual comprende uno o más agonistas de GLP-1.

5

24. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la forma de dosificación individual comprende uno o más agonistas de GLP-2.

10

25. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la forma de dosificación individual comprende exenatida.

15

26. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la forma de dosificación individual comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste de repaglinida, mitiglinida y nateglinida incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

27. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la forma de dosificación individual comprende uno o más inhibidores de alfa-glucosidasa.

25

28. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la forma de dosificación individual comprende uno o más compuestos antidiabéticos seleccionados del grupo que consiste de acarbosa, voglibosa y miglitol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 29. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la forma de dosificación individual comprende rosiglitazona incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la
15 misma.

30. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la forma de dosificación
20 individual comprende pioglitazona incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

31. Una composición farmacéutica de conformidad con
25 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la forma de dosificación individual comprende metformin y pioglitazona incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

32. Una composición farmacéutica de conformidad con una de las reivindicaciones 30 ó 31, caracterizada porque la pioglitazona comprende pioglitazona HCl.

5 33. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, caracterizada porque la forma de dosificación individual es apta para la administración oral.

10 34. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, caracterizada porque la forma de dosificación individual es una formulación sólida adaptada para la administración oral.

15 35. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, caracterizada porque la forma de dosificación individual es una tableta o cápsula adaptada para la
20 administración oral.

36. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, caracterizada porque la forma de dosificación
25 individual comprende una formulación de liberación extendida adaptada para la administración oral.

37. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36,

caracterizada porque el compuesto I se encuentra en la composición farmacéutica como una base libre.

38. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, caracterizada porque el compuesto I se encuentra presente en la composición farmacéutica en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

39. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, caracterizada porque el compuesto I se encuentra presente in la composición en la forma de una sal de succinato.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2006/018185

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RODNEY, Burton
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 07 September 2006 (07.09.2006)	
Applicant's or agent's file reference 10497PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/018185	International filing date (day/month/year) 11 May 2006 (11.05.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 20 May 2005 (20.05.2005)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date

Priority application No.

Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document

20 May 2005 (20.05.2005)
09 May 2006 (09.05.2006)

60/662,968
11/430,657

US
US

14 July 2006 (14.07.2006)
18 August 2006 (18.08.2006)

RECEIVED
BMS PATENT LAW

SEP 21 2006

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Dated and signed for

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 92 41
Telephone No. +41 22 338 92 41

Due Date

Attorney

PATENT COOPERATION TREATY

10497-WO-PCT

00502

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Attn. Rodney, B P.O. Box 4000 Princeton, NJ 08453-4000 ETATS-UNIS D'AMERIQUE	RECEIVED BMS PATENT LAW APR 20 2007
Docketed Item <u>claims Amended 4/12/07</u>	
Due Date _____	
Attorney <u>Rodney</u>	

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference 10497PCT	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2006/018185	International filing date (day/month/year) 11/05/2006
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Saskia Stark
---	--

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

00504

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10497PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/018185	International filing date (day/month/year) 11/05/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 20/05/2005
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out 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))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

00505

International application No

PCT/US2006/018185

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/407

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

** all refs already cited in IDS*

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/025504 A2 (KEMIA INC [US]; PRYOR KENT [US]; SAIAH EDDINE [US]; KAHL JEFFREY D [US] 24 March 2005 (2005-03-24) the whole document	1-25
A	WO 98/42666 A (DAE WOONG PHARMA [KR]; BAIK KYONG UP [KR]; YOO EUN SOOK [KR]; BYUN YOU) 1 October 1998 (1998-10-01) the whole document	1-25
A	EP 1 323 710 A1 (TANABE SEIYAKU CO [JP]) 2 July 2003 (2003-07-02) the whole document Page 44, compound 1-33	1-25
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 2007

Date of mailing of the international search report

12/04/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Deutsch, Francis

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/018185

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ADRIAN WALDNER: "[4+2] Cycloaddition of alpha, beta - unsaturated hydrazones, Part 2. Pyridine-2,3-dicarboximids via 1,4-dihydropyrimidines493" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 71, 1988, pages 493-497, XP002403045 Compound 9d	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/018185**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-10,11(part), 12 -25

Subject matter relating to compounds of formula I and the second and fourth intermediates of claim 11 i.e. those substituted by the CH₂NHBoc group.

2. claim: 11 (part)

Subject matter relating to the first, third and final compounds of claim 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International application No

PCT/US2006/018185

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005025504	A2	24-03-2005	NONE
WO 9842666	A	01-10-1998	AU 6636598 A 20-10-1998
EP 1323710	A1	02-07-2003	AU 9419601 A 22-04-2002
			AU 9419701 A 22-04-2002
			BR 0114436 A 01-07-2003
			CA 2424600 A1 02-04-2003
			CA 2424964 A1 18-04-2002
			CN 1468216 A 14-01-2004
			CN 1468217 A 14-01-2004
			EP 1325910 A1 09-07-2003
			HU 0303391 A2 01-03-2004
			WO 0230890 A1 18-04-2002
			WO 0230891 A1 18-04-2002
			MX PA03003006 A 14-07-2003
			MX PA03003007 A 14-07-2003
			NO 20031490 A 02-06-2003
			NZ 524974 A 28-10-2005
			NZ 525630 A 29-10-2004
			PL 362545 A1 02-11-2004
			US 2005054678 A1 10-03-2005
			US 2004063935 A1 01-04-2004
			US 2006241146 A1 26-10-2006

PATENT COOPERATION TREATY

00510

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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/US2006/018185

International filing date (day/month/year)
11.05.2006

Priority date (day/month/year)
20.05.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61K31/407

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

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
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Deutsch, Francis

Telephone No. +49 89 2399-8281



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2006/018185

Box No. 1 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**

00512
International application No.
PCT/US2006/018185

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

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

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 11 (part) and 22,23,25 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 22,23,25 relate to the following subject matter which does not require an international search (*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 whole application or for said claims Nos. 11 (part)
- ☐ 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 Searching 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 Searching 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).
- ☐ 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 Searching 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 Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

 International application No.
PCT/US2006/018185

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

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	<u>1-25</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-25</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-21,24</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2006/018185

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

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

International application No.

PCT/US2006/018185

III

For the assessment of the present claims 22,23 and 25 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 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.

Claims 22,23 and 25 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).

IV

This Authority considers that there are 2 inventions covered by the claims indicated as follows:

- I: Claims 1-10,11 (part),12-25 directed to the end compounds of formula I and the second and fourth intermediates of claim 11
- II: Claim 11 (part) directed to the first, third and final intermediates of claim 11

The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

The problem to be solved by invention 1 is considered to relate to the provision of further compounds, which are useful in the treatment of diabetes.

The only difference between the claimed compounds of formula 1 and those of WO2005/025504 lies in the replacement of the C(O)NR₁₀R₁₁ (wherein R₁₀ and R₁₁ can be H) by a CH₂NH₂ group.

The intermediates of invention 2 are not closely interconnected with the end product, since

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

International application No.

PCT/US2006/018185

they do not incorporate the above essential structural element distinguishing the end products from the closest prior art compounds.

In conclusion, the groups of claims are not linked by common or corresponding special technical features and define different inventions not linked by a single general inventive concept.

The application, hence does not meet the requirements of unity of invention as defined in Rules 13.1 and 13.2 PCT.

V

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 2005/025504 A2 (KEMIA INC [US]; PRYOR KENT [US]; SAIHAH EDDINE [US]; KAHL JEFFREY D [US] 24 March 2005 (2005-03-24)
- D2: WO 98/42666 A (DAE WOONG PHARMA [KR]; BAIK KYONG UP [KR]; YOO EUN SOOK [KR]; BYUN YOU) 1 October 1998 (1998-10-01)
- D3: EP-A1-1 323 710 (TANABE SEIYAKU CO [JP]) 2 July 2003 (2003-07-02)
- D4: ADRIAN WALDNER: "[4+2] Cycloaddition of alpha, beta - unsaturated hydrazones, Part 2. Pyridine-2,3-dicarboximids via 1,4-dihydropyrimidines 493" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 71, 1988, pages 493-497, XP002403045

Invention 1

Novelty

The compounds of formula I in the present claims differ from those of D1 and D4 through the $(CH_2)_n-NH_2$ moiety, from those of D2 through the group Y, from 1-33 disclosed in D3

through the $(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$ moiety and the group Y.

The second and fourth compounds of claim are not disclosed in the cited prior art.

Inventive Step

The closest prior art is considered to be D1, since this discloses compounds, which are structurally very similar to the claimed compounds (cf in particular claim 14 of D1) and are also useful in the treatment of diabetes.

The only difference between the claimed compounds and those of D1 lies in the replacement of the $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ (wherein R^{10} and R^{11} can be H) group of the D1 compounds by a CH_2NH_2 group.

The skilled person could have arrived at the claimed by making the above minor modification.

The question as to what extent the structure of a chemical compound can be modified without causing major changes in its biological activity is considered to be equally relevant in respect of the question as to whether or not it is credible that all members of a certain group of chemical compounds solve a particular problem.

The present claim 1 also contains numerous modifications of the examples, which cannot reasonably be expected to solve the problem underlying the invention.

An inventive step could only be acknowledged for the intermediates of claim 11 (second and fourth compounds) if an inventive step were acknowledged for the final products.

Invention 2

Novelty

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

International application No.

PCT/US2006/018185

The compounds invention 2, namely the first, third and fifth compound of claim 11 are not disclosed in the cited documents.

Inventive Step

None of the compounds invention 2 make a contribution to the distinguishing feature of the final products. Thus, even if the end products were shown to be inventive, the compounds of invention could benefit from this.

At present it is unclear where the inventive step of the compounds of invention 2 could lie.

VII

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D4 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Referencia de archivo del solicitante o agente 10497PCT	PARA ACCION ADICIONAL	Ver la Forma PCT/ISA/220
Solicitud internacional No. PCT/US2006/018185	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 11/05/2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20/05/2005
Solicitante BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

Este reporte es el reporte de búsqueda internacional, establecido por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia del mismo ha sido transmitida a la Oficina Internacional

Este REPORTE consiste de un total de 6 hojas

☒ También ha sido acompañado por una copia de cada documento del arte previo citado en este reporte

1. Bases del Reporte

a. Con respecto al lenguaje, la búsqueda internacional ha sido llevada a cabo sobre la base de

☒ La solicitud internacional en el lenguaje en el cuál fue presentado.

☐ La búsqueda Internacional ha sido llevada a cabo en base a la traducción de la solicitud internacional presentada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y aminoácidos descrita en la Solicitud Internacional, ver recuadro I.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones fueron encontradas como no sometidas a una búsqueda (Ver recuadro II).

3. ☒ Carecen de unidad de invención

4. Con respecto al título,

☒ el texto es aprobado como fue presentado por el solicitante

☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue:

5. Con respecto al resumen

☒ el texto es aprobado como fue presentado por el solicitante

☐ el texto ha sido establecido de acuerdo a la Regla 38.2(B), por esta autoridad como aparece en el recuadro IV. El solicitante puede, dentro de un mes de la fecha de envío de este reporte, presentar sus comentarios a esta Autoridad.

6. Con respecto a los dibujos

a. La figura de los dibujos ha ser publicada con el resumen es la Figura No. _____

☐ como se sugirió por el solicitante

☐ como se selecciono por esta Autoridad, debido a que el solicitante fallo al sugerir una figura.

☐ como se selecciono por esta Autoridad, debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ ninguna de estas figuras es publicada con el resumen

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US2006/018185

A. CLASIFICACION DEL TEMA

INV. C07D487/04 A61K31/407

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):
C07D A61K

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados :

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados) :
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
X	WO 2005/025504 A2 (KEMIA INC [US]; PRYOR KENT [US]; SAIHAH EDDINE [US]; KAHL JEFFREY D [US] 24 Marzo 2005 (2005-03-24) en todo el documento	1-25
A	WO 98/42666 A (DAE WOONG PHARMA. [KR]; BAIK KYONG UP [KR]; YOO EUN SOOK [KR]; BYUN YOU) 1 Octubre 1998 (1998-10-01) en todo el documento	1-25
A	EP 1 323 710 A1 (TANABE SEIYAKU CO [JP]) 2 Julio 2003 (2003-07-02) en todo el documento Página 44, compuesto 1-33	1-25

☒ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C ☒ Véase familia de patentes anexa.

* Categorías especiales de los documentos citados	"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia.	"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.
"E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.	"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.
"L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)	"&" documento miembro de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 12 Marzo 2007	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional 12/04/2007
Nombre y dirección de correspondencia de la ISA European Patent Office, PB. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel (+31-70)340-2040, Tx. 31 551 epo nl Fax: (+31-70)340-3016	Funcionario Autorizado Deutsch, Francis

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

No. de solicitud internacional
PCT/US2006/018185

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES (Continuación)		
Categoría	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
A	ADRIAN WALDNER: "[4+2] Cycloaddition of alpha, beta - unsaturated hydrazones, Part 2. Pyridine-2,3-dicarboximids via 1,4-dihydropyrimidines493" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 71, 1988, páginas 493-497, XP002403045 compuesto 9d -----	1-25

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US2006/018185

Bloque I Observaciones en donde ciertas reivindicaciones se encontraron inescrutables (Continuación del ítem 1 de la primera hoja)

Este reporte internacional no ha sido establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2) del PCT por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
debido a que se relacionan con temas que no requieren ser buscados por esta Autoridad, a saber:

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
debido a que se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos a tal extensión que ninguna búsqueda internacional significativa se puede llevar a cabo, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
debido a que son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con las segundas y terceras oraciones de la Regla 6.4(a).

Bloque II Observaciones en donde se carece de unidad de la invención (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

La Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

Ver hoja adicional

1. ☒ Ya que todas las cuotas de búsqueda adicionales fueron pagadas a tiempo por la solicitante, este reporte de búsqueda cubre todas las reivindicaciones escrutables.
2. ☐ Ya que todas las reivindicaciones escrutables pudieron ser buscadas sin esfuerzo que justifique una cuota adicional, esta Autoridad no invita al pago de ninguna cuota adicional.
3. ☐ Ya que solamente algunas de las cuotas de búsqueda adicionales requeridas fueron pagadas oportunamente por la Solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre solamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron Cuotas, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ Ninguna cuota de búsqueda adicional requerida fue pagada oportunamente por la solicitante. Consecuentemente, este Reporte de búsqueda internacional está restringido a la invención primero mencionada en las reivindicaciones; está Cubierta por las reivindicaciones Nos.:

Observación en protesta ☐ Las cuotas de búsqueda adicionales estuvieron acompañadas por la protesta de la solicitante.
☐ Ninguna protesta acompañó el pago de las cuotas de búsqueda adicional.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/US2006/018185

Documento de patente citado en el Reporte de Búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)	Fecha de publicación
WO 2005025504	A2	24-03-2005	NINGUNO
WO 9842666	A	01-10-1998	AU 6636598 A 20-10-1998
EP 1323710	A1	02-07-2003	AU 9419601 A 22-04-2002
			AU 9419701 A 22-04-2002
			BR 0114436 A 01-07-2003
			CA 2424600 A1 02-04-2003
			CA 2424964 A1 18-04-2002
			CN 1468216 A 14-01-2004
			CN 1468217 A 14-01-2004
			EP 1325910 A1 09-07-2003
			HU 0303391 A2 01-03-2004
			WO 0230890 A1 18-04-2002
			WO 0230891 A1 18-04-2002
			MX PA03003006 A 14-07-2003
			MX PA03003007 A 14-07-2003
			NO 20031490 A 02-06-2003
			NZ 524974 A 28-10-2005
			NZ 525630 A 29-10-2004
			PL 362545 A1 02-11-2004
			US 2005054678 A1 10-03-2005
			US 2004063935 A1 01-04-2004
			US 2006241146 A1 26-10-2006

MÁS INFORMACIÓN VIENE DE LA PCT/ISA/ 210

Esta autoridad encargada de la búsqueda internacional encontró múltiples (grupos de) las invenciones en la presente solicitud internacional, de la siguiente manera:

1. Reivindicaciones: 1-10,11 (parte), 12 -25

Materia objeto referida a los compuestos de fórmula I, y el segundo y cuarto intermedios de la reivindicación 11 es decir, aquellos sustituido por el grupo CH_2NHBoc .

2. Reivindicación 11 (part.)

Materia objeto referida con la primera, tercera y últimos compuestos de la reivindicación 11

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Regla 43bis.1 PCT)	
Referencia de archivo del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		Fecha de envío (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
		PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver párrafo 2 siguiente	
No. de solicitud internacional PCT/US2006/018185	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 11.05.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20.05.2005	

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o ambas clasificación nacional e IPC
INV. C07D487/04 A61K31/407

Solicitante
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. Esta opinión contiene las indicaciones relacionadas a los siguientes incisos:
- ☒ Cuadro No. I Bases de la Opinión
 - ☐ Cuadro No. II Prioridad
 - ☒ Cuadro No. III Sin establecimiento de la opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial
 - ☒ Cuadro No. IV Carente de unidad de la invención
 - ☒ Cuadro No. V Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan esta declaración.
 - ☐ Cuadro No. VI Ciertos documentos citados
 - ☒ Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
 - ☐ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2. **ACCIÓN ADICIONAL**

Si se hace una demanda para el examen preliminar internacional, esta opinión será considerada ser una opinión escrita de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ("IPEA") a menos que ese esto no aplique donde el aspirante elige una Autoridad de otra manera que uno sea la IPEA y la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional bajo la Regla 66.1bis(b) donde las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no serán así consideraba.

Si esta opinión es, como la provista anteriormente, considerada para ser una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a someter a la IPEA una reapuesta escrita a la vez, cuando sea apropiado, con enmiendas, antes de la expiración de 3 meses a partir de la fecha del correo de la forma PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, cualquiera expira más adelante.

Para otras opciones, ver Forma PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver notas para la Formar PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel: +49 89 2399 - 0 Tx: 52655 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fecha de en que se complementó de esta opinión ver forma PCT/ISA/210	Oficial autorizado Deutsch, Francis Teléfono No. +49 89 2399-8281
--	---	---

Forma PCT/ISA/237 (carátula) (Abril de 2005)

Cuadro No. I Bases de la opinión

1. Con respecto al **idioma**, esta opinión se estableció basada sobre las bases de:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual ha sido llenado
- ☐ Esta opinión se estableció basado en la traducción del idioma original en el siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1 (b)).

2. Con respecto a cualquier **secuencia nucleótido y amino ácido** publicada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada esta opinión se estableció basada en:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
- ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
- ☐ en forma leíble en computadora

c. tiempo de limite/proporcionar:

- ☐ contenido en la solicitud internacional como se archivo.
- ☐ archivado junto con la solicitud internacional en forma leíble en computadora.
- ☐ proporcionado subsecuencialmente para esta autoridad para el propósito de búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso que más de una versión o copia del listado de secuencia y/o en relación a la misma tabla se archivo o proporciono, las declaraciones requeridas de la información en las copias subsecuentes o adicionales son idénticas a esa solicitud archivada o no va más allá de la solicitud archivada, como apropiadamente, fue proporcionada.

4. Comentarios adicionales:

Cuadro No. III. Sin establecimiento de la opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial.

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece que es nueva, que comprende una etapa inventiva (que sea obvio), o que es aplicable industrialmente no serán examinadas con respecto de:
- ☐ la solicitud internacional completa
 - ☒ reivindicaciones Nos. 11 (part) y 22,23,25 con respecto a la aplicabilidad industrial debido a que:
 - ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 12 se relacionan al siguiente tema que no requiere un examen preliminar internacional (*especifica*):
ver hoja separada
 - ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar los elementos particulares a continuación) o las reivindicaciones Nos. _____ no son claras de modo que no se puede formar una opinión (*especifica*):
 - ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. ____ se soportan inadecuadamente por la descripción de modo que no se puede formar una opinión significativa.
 - ☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para las reivindicaciones Nos. 11 (part)
 - ☐ el listado de secuencias del nucleótido y/o aminoácidos no cumple con el estándar proporcionado para un Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
 - la forma escrita ☐ no se ha suministrado
 - ☐ no cumple con el estándar
 - la forma legible por computadora ☐ no se ha suministrado
 - ☐ no cumple con el estándar
 - ☐ las tablas relacionadas el listado de secuencias del nucleótido y/o aminoácidos, si solo en la forma legible por computadora, no cumplen con los requisitos técnicos proporcionados para el Anexo C – bis de las Instrucciones Administrativas
 - ☐ ver hoja separada para detalles adicionales

**Cuadro No. V Declaración razonada bajo el Artículo 43bis.1(a)(I) con respecto a la novedad,
etapa Inventiva o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que soportan esta declaración.**

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	<u>1-25</u>
	No: Reivindicaciones	
Etapa Inventiva (EI)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	<u>1-25</u>
Aplicabilidad Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones	<u>1-21,24</u>
	No: Reivindicaciones	

2. Citas y Explicaciones :
ver hoja separada

Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos en la forma o contenido de la solicitud internacional han sido notados:

ver hoja separada

III

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 22,23 y 25 sobre la cuestión de que si son susceptibles de aplicación industrial, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como susceptible de aplicación industrial la materia objeto de las reivindicaciones referidas al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, las reivindicaciones referidas a un compuesto conocido de primer uso en el tratamiento médico y al uso de cada compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Las reivindicaciones 22,23 y 25 se refieren a la materia objeto considerada por esta Autoridad a ser cubierta por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (artículo 34(4)(a)(1) del PCT).

IV

Esta Administración considera que hay 2 invenciones cubiertas por las reivindicaciones indicadas como sigue :

- I: Reivindicaciones 1-10,11(parte), 12-25 dirigidas los compuestos finales de la fórmula I y los segundo y cuartos intermediarios de la reivindicación 11
- II: Reivindicación 11(parte) dirigida a los primeros, terceros y últimos intermedios de la reivindicación 11

Las razones por las que las invenciones no estan vinculadas como una forma única del concepto inventivo general, según lo dispuesto por la Regla 13.1 del PCT, son como sigue:

El problema que debe resolverse por la invención 1 es considerado por referirse a compuestos adicionales, que son útiles en el tratamiento de la diabetes.

La única diferencia entre los compuestos reivindicados de la fórmula 1 y aquellos de WO2005/025504 reside en la sustitución de $C(O)NR^{10}R^{11}$ (donde R^{10} y R^{11} puede ser H) por un grupo CH_2NH_2 .

Los intermediarios de la invención 2 no están estrechamente relacionados con el producto final, ya que no incorporan al elemento estructural esencial por encima de distinguir los productos finales de los compuestos del arte previo más cercano.

En conclusión, los grupos de reivindicaciones no están vinculados por común o correspondientes a características técnicas especiales y definidos en diferentes invenciones no vinculadas por un único concepto inventivo general.

La solicitud, por lo tanto, no cumple con los requisitos de la unidad de la invención tal como se define en las Reglas 13.1 y 13.2 del PCT.

V

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 2005/025504 A2 (KEMIA INC [US]; PRYOR KENT [US]; SAIHAH EDDINE [US]; KAHL JEFFREY D [US]) 24 Marzo 2005 (2005-03-24)
- D2: WO 98/42666 A (DAE WOONG PHARMA [KR]; BAIK KYONG UP [KR]; YOO EUN SOOK [KR]; BYUN YOU) 1 Octubre 1998 (1998-10-01)
- D3: EP-A1-1 323 710 (TANABE SEIYAKU CO [JP]) 2 July 2003 (2003-07-02)
- D4: ADRIAN WALDNER: "[4+2] Cycloaddition of alpha, beta – unsaturated hydrazones, Part 2. Pyridine-2,3-dicarboximids via 1,4-dihydropyrimidines 493" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 71, 1988, páginas 493-497, XP002403045

Invención 1

Novedad

Los compuestos de fórmula I en las presentes reivindicaciones difieren de aquellos de D1 y D4 a través de la porción $(CH_2)_n-NH_2$, aquellos de D2 a través del grupo Y, de 1-33 descritos en D3 a través de la porción $(CH_2)_n-NH_2$ y el grupo Y.

El segundo y cuarto compuestos de la reivindicación no se revelan en el arte previo citado.

Actividad inventiva

El arte previo más cercano se considera a ser D1, ya que esto describe compuestos, que son estructuralmente muy similares a los compuestos reivindicados (véase, en particular, reivindicación 14 de D1) y también son útiles en el tratamiento de la diabetes.

La única diferencia entre los compuestos reivindicados de D1 reside en la sustitución del grupo $C(O)NR^{10}R^{11}$ (donde $R^{10}R^{11}$ puede ser H) de compuestos D1 por un grupo CH_2NH_2 .

El experto en la materia que podría haber llegado a lo reivindicado haciendo una modificación menor.

La cuestión de en qué medida se extiende la estructura de un compuesto químico puede ser modificada sin provocar grandes cambios en su actividad biológica y se considera por ser igualmente relevante respecto a la cuestión de si es o no creíble que todos los miembros de un determinado grupo de compuestos químicos resuelvan un problema particular.

La presente reivindicación 1 también contiene numerosas modificaciones en los ejemplos, que no cabe esperar razonablemente resolver el problema remarcado en la invención.

Una actividad inventiva sólo puede ser reconocida por los intermediarios de reivindicación 11 (segundos y cuartos compuestos) si una etapa inventiva se reconoce para los productos finales.

Invención 2

Novedad

Los compuestos de la invención 2, nombrados los primeros, terceros y quintos compuestos de la reivindicación 11 no son descritos en los documentos citados.

Actividad inventiva

Ninguno de los compuestos de la invención 2 hace una contribución a la característica distintiva de los productos finales. Así, aun cuando los productos finales mostraron ser inventivos, la invención de los compuestos podría beneficiarse de esto.

En la actualidad no está claro si la etapa inventiva de los compuestos de la invención 2 podría ser mentira.

VII

Contrariamente a los requerimientos de la regla 5.1(a)(ii) del PCT, el arte previo relevante descrito en los documentos D1-D4 no es mencionado en la descripción, ni son estos los documentos señalados en ella.