

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-2323

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-110942- -00002-0000

Fecha: 2009-12-29 15:32:23 Dep. 2020 DIR NUL VASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASLNACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 22

Ref.: Expediente No. 09.110.942
Solicitud de Patente a nombre de
Theravance, Inc.

Yo, DILIA MARÍA RODRÍGUEZ 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 **Theravance, Inc.**, domiciliada en San Francisco, California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, atentamente me permito presentar informe de examen preliminar internacional en patentabilidad capítulo I y copia de la opinión escrita con su correspondiente traducción al español.

Señor Superintendente,

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá.
T.P. 20824 CSJ

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(CHAPTER I OF THE PATENT COOPERATION
TREATY)

(PCT Rule 44bis.1(c))

To:

HAGENAH, Jeffrey A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

REC'D NOV 17 2009

Date of mailing (day/month/year)
05 November 2009 (05.11.2009)Applicant's or agent's file reference
P-225-PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/US2008/005219International filing date (day/month/year)
23 April 2008 (23.04.2008)Priority date (day/month/year)
24 April 2007 (24.04.2007)

Applicant

THERAVANCE, INC. et al

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

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

Authorized officer

Beate Giffo-Schmitt

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail: pt03.pct@wipo.int

Form PCT/IB/326 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference P-225-PCT	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/US2008/005219	International filing date (day/month/year) 23 April 2008 (23.04.2008)	Priority date (day/month/year) 24 April 2007 (24.04.2007)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant THERAVANCE, INC.		

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

2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.
In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the International preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

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

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70 Form PCT/IB/373 (January 2004)	Date of issuance of this report 27 October 2009 (27.10.2009) Authorized officer Beate Giffo-Schmitt e-mail: pt03.pct@wipo.int
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

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/US2008/005219

International filing date (day/month/year)
23.04.2008

Priority date (day/month/year)
24.04.2007

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

INV. C07D213/64 C07D233/64 C07D233/68 C07D233/70 C07D401/10 C07D401/12 C07D409/06 A61K31/4164
A61K31/4178 A61K31/4412 A61P9/00

Applicant
THERAVANCE, INC.

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 - 4485

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

vanVoorst tot Voorst, M

Telephone No. +49 89 2399 3285



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/005219

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. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. 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.
4. ☐ 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.
5. Additional comments:

362

5

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2008/005219

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. 1(part)-25(part), 30-35, 36(part)-45(part)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ the claims, or said claims Nos. 1(part)-25(part), 36(part)-45(part) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 30-35
- ☐ 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 13ter.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/US2008/005219

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>1-30, 36-45</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-30, 36-45</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-30, 36-45</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII - Certain observations on the international application

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

see separate sheet

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

International application No.

PCT/US2008/005219

AD SECTION III:

1. The present claim 1 relates to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds claimed, see examples 1-33 on pages 90-195.

The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of the claims (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

The search was restricted to those claimed compounds according to general formula (IIa) as defined in claim 26.

The search of the subject-matter as defined in claims 36-45 was restricted accordingly.

It is noted, that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1 (e) PCT). The EPO policy when acting as an IPEA is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

AD SECTION V:

1. As explained in Section III above, the search had to be restricted to compounds as defined in claim 26.

The following statement with regard to novelty, inventive step and industrial applicability thus relates only to these compounds and the corresponding compositions, process and use thereof, i.e. claims 1(part)-25(part), 26-29, 36(part)-45(part).

2. The following documents cited in the International Search Report are referred to in this communication.

D1: EP-A-0 437 103 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]); 17 July 1991 (1991-07-17)

- D2: EP-A-0 505 954 (GLAXO GROUP LTD [GB]) 30 September 1992 (1992-09-30)
D3: US-A-5 616 599 (YANAGISAWA HIROAKI [JP] ET AL) 1 April 1997 (1997-04-01)
D4: MIDDLEMISS D., ET AL.: "BENZOFURAN BASED ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS RELATED TO GR117289: PART II; AMINOACID AMIDES" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 3, no. 10, 1993, pages 2043-2046, XP002514917

3. There exists a certain overlap between the present compounds of formula (IIa) and the compounds of general formula (I) disclosed in D1, when R^5 represents CONR^3R^3 and the compounds of general formula (I) disclosed in D2, when R^{11} represents $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$. However, neither D1 nor D2 disclose specific compounds falling within the presently claimed scope. Accordingly, the present subject-matter appears to represent a novel selection from the teachings of D1 and D2. The present compounds of formula (IIa) differ from those disclosed in D3 and D4 in the nature of substituent(s) R^5 and/or R^6 . Having regard to the above, it would appear that the requirements of Article 33(2) PCT are met.

4. Closest prior art comprises the compounds disclosed in D1 to D4 having angiotensin II antagonistic activity, and in particular the compounds according to D1 and D2. The problem to be solved was to provide compounds useful as dual acting agents having both angiotensin II type 1 (AT_1) receptor antagonistic and neprilysin (NEP) inhibiting activities. In view of this structurally closely related, i.e. overlapping, prior art it is considered that the skilled person would have expected that the present compounds would exhibit AT_1 receptor antagonistic activity. Thus, if the different, i.e. the dual-acting activity, which could indicate the presence of an inventive step, is attributable to the selection made, or for that part of the scope claimed which does not overlap with this prior art but which only differs in the meaning of R^5 or R^6 , to the small structural modification made, like e.g. that R^5 cannot represent $-\text{COOH}$ but may be $-\text{CH}_2\text{COOH}$ or that R^6 cannot be H, when R^5 is $-\text{CONH}_2$, it does not appear credible, without any clear evidence in the form of test-data that all the compounds presently encompassed by formula (IIa) show the

desired dual-acting activity and therefore actually solve the underlying technical problem.

On pages 196-200, various assays for the evaluation of the binding activities of the compounds claimed are described. However, a kind of value is given for one example only, i.e. the pK_i value of the compound of Example 1 is said to be "greater than about 7.0", cf page 197, and the plC_{50} value of the compound of Example 1 is "greater or equal to about 7.0", cf page 199. The general statements found on the same pages, "Exemplary compounds of the invention that were tested in this assay, typically were found to have a pK_i at the AT_1 receptor greater than or equal to about 5.0" and "Exemplary compounds of the invention that were tested in this assay, typically were found to have a plC_{50} for the NEP enzyme greater than or equal to about 5.0" cannot replace real test data where exact measured values are given for specific examples.

It has thus not been convincingly demonstrated that the problem has been solved over the scope claimed.

Accordingly, an inventive step as required by Article 33(3) PCT cannot therefore be acknowledged.

The pharmaceutical compositions of claims 36 and 37, the process disclosed in claim 38, the intermediates of claim 40 and the use claims 41-45 could be considered inventive only in connection with novel and inventive compounds of formula (IIa).

As an inventive step cannot yet be acknowledged for these compounds, the subject-matter of present claims 36-45 is not considered to be inventive either.

5. Industrial applicability is acknowledged.

AD SECTION VIII:

1. The term "research tool" used in claim 45 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers and therefore contravenes the requirements of Article 6 PCT.
2. In claim 40 the term "protecting group" does not describe a limited and well-defined group of residues which could be present in the intermediates claimed, accordingly, the scope is not clear (Article 6 PCT). It is further noted that the

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

International application No.

PCT/US2008/005219

substituents are not defined in said claim.

3. The statement in the description on page 201, lines 19-25 implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby not meeting the requirements of Article 6 PCT.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (I Capitulo de Tratado de Cooperación de Patentes) (PCT regla 44bis)

Referencia del solicitante o agente P-225-PCT	RESPUESTA VENCE dentro de 4 meses	
No. Solicitud Internacional PCT/US2008/005219	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 23 de abril de 2008	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24 de abril de 2007
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC Vea información pertinente en al forma PCT/ISA/237		
Solicitante THERAVANCE, INC.		

1. Este reporte internacional preliminar de patentabilidad (Capítulo I) es expedido por la Oficina Internacional en representación de la Autoridad de Búsqueda Internacional bajo la Regla 44 bis 1(a).
2. Este reporte en total tiene 9 hojas, incluyendo la portada.

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

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

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

Fecha de expedición de este repote

27 de octubre de 2009

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

Fax: No. +41 22 338 82 70

Oficial autorizado

Beate Giffo-Schmitt

Teléfono: pt03.pct@wipo.int

370

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De: AUTORIDAD INTERNACIONAL DE EXAMINACIÓN PRELIMINAR

A: Ver forma PCT/ISA/220	PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 43bis.1)	
	Fecha de Envío (día/mes/año) ver formato PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
	RESPUESTA VENCE dentro de 2 meses Vea el párrafo 2 abajo	
Referencia del solicitante o agente Ver formato PCT/ISA/220	Fecha de presentación internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
Solicitud Internacional No. PCT/US2008/005219	23/04/2008	24/04/2007
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D213/64 C07D233/64 C07D233/68 C07D233/70 C07D401/10 C07D401/12 C07D409/06 A61K31/4164 A61K31/4178 A61K31/4412 A61P9/00		
Solicitante THERAVANCE, INC.		

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

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

2. SIGUIENTE ACCIÓN

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

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

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

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

Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel: +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fecha de finalización de esta opinión Ver formulario PCT/ISA/210	Oficial Autorizado/ Examinador vanVoorst tot Voorst, M Teléfono: +49 89 2399-8280
---	---	--

13

I. BASE DEL INFORME

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

____ Esta opinión fue establecida con base en la traducción de la lengua original al siguiente idioma____, que es el idioma de traducción prescrito para los presupuestos de la búsqueda internacional. (bajo las reglas 12. 3 y 23.1 (b)).

2. Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la rectificación de un error evidente autorizado por o notificado por esta autoridad según la regla 91 (regla 43bis.1 (a))

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

a. tipo de material

____ lista de secuencias.

____ tabla relacionada con la lista de secuencias.

b. formato del material.

____ en formato escrito.

____ en formato de computador leible.

c. tiempo de presentación

____ contenido en la solicitud internacional como fue presentado.

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

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

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

5. Comentarios adicionales:

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

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

☐ toda la solicitud internacional

☒ reivindicaciones Nos. 1(parte)-25(parte), 30-35, 36(parte)-45(parte)

Porque:

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

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

☒ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. 1(parte)-25(parte), 30-35, 36(parte)-45(parte) no están soportadas adecuadamente por la memoria descriptiva, lo cual no permite que una opinión significativa sea formada.

☒ las reivindicaciones Nos. 30-35 no han sido objeto de búsqueda internacional.

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

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

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

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

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

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

☐ Ver el numeral de suplementos para detalles adicionales.

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

1. Declaración

Novedad (N)	SI:	Reivindicaciones	130, 36-45
	NO:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	SI:	Reivindicaciones	
	NO:	Reivindicaciones	1-30, 36-45
Aplicación Industrial (IA)	SI:	Reivindicaciones	1-30, 36-45
	NO:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

Ver hoja separada

Box No. VIII Ciertas observaciones de la solicitud internacional

Las siguientes observaciones de la claridad de las reivindicaciones, la descripción y los dibujos o respecto de la pregunta de cómo las reivindicaciones están plenamente sustentadas en la descripción es hecha:

Ver hoja separada.

AD SECCIÓN III

1. La presente reivindicación 1 se refiere a un extremadamente gran número de posibles productos.

Soportados y divulgados en el sentido del Artículo 6 y 5 de PCT, se encuentran sin embargo una muy pequeña proporción de los compuestos reivindicados, ver los ejemplos 1-33 en las páginas 90-195.

El incumplimiento con las provisiones sustantivas, es de tal extensión; que la búsqueda se llevo a cabo, teniendo en cuenta el incumplimiento en determinar la extensión de la búsqueda de las reivindicaciones (Guías PCT 9.19 y 9.23).

La búsqueda se restringió a aquellos compuestos reivindicados de acuerdo con la fórmula general (IIa) como se define en la reivindicación 26.

La búsqueda de la materia objeto como se define en las reivindicaciones 36-45 se restringió de conformidad.

Se observa, que las reivindicaciones o parte de las reivindicaciones, referentes a las invenciones, respecto de las cuales no es necesario establecer el informe de búsqueda internacional ya que no es objeto de un

Examen Preliminar Internacional (Regla 66.1(e) PCT. La política de EPO cuando actúa como una IPEA normalmente no lleva a cabo un examen preliminar sobre la materia, por lo cual no se hace búsqueda. Este es el caso, independientemente de si las reivindicaciones se modificaron o no tras la recepción del informe de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

AD SECCIÓN V :

1. Como se explicó en la sección III anteriormente, la búsqueda se restringió a los compuestos como se definió en la reivindicación 26.

La siguiente declaración respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial por lo tanto se refiere solamente a estos compuestos y a las composiciones correspondientes, procesos y usos de estos, i.e., reivindicaciones 1(parte)-25(parte), 26-29,36(parte)-45(parte).

2. Los siguientes documentos citados en Informe de Búsqueda Internacional, están relacionados en esta comunicación.

D1: EP-A-0 437 103 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]) Julio 17 1991(1991-07-07).

D2: EP-A-0 505 954 (GLAXO GROUP LTD [GB]) Septiembre 30 1992(1992-09-30).

D3: US-A-5 616 599 (YANAGISAWA HIROAKI [JP] ET AL Abril 1 1997 (1997-04-01).

D4: MIDDLEMISS D., ET AL.: "BENZOFURAN BASED ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS RELATED TO GR117289: PART II; AMINOACID AMIDES " BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 3, no10,1993, páginas 2043-2046, XP002514917.

3. Existe una cierta superposición entre los compuestos de la presente invención de fórmula (IIa) y los compuestos de la fórmula general (I) divulgados en D1, donde R^5 representa $CONR^3R^3$ y los compuestos de la fórmula general (I) divulgados en D2, donde R^{11} representa $NR^{12}R^{13}$. Sin embargo, ni D1 ni D2 divulgan compuestos específicos que caigan dentro del alcance de lo reivindicado actualmente. Por consiguiente, la materia objeto presente parece representar una selección novedosa de las enseñanzas de D1 y D2.

Los compuestos presentes de fórmula (IIa) difieren de los divulgados en D3 y D4 en cuanto a la naturaleza del(los) sustituyente(s) R^5 y/o R^6 .

De acuerdo con lo anterior, parece que se cumplen los requerimientos del artículo 33(2) PCT.

4. Lo más cercano al arte previo comprende los compuestos divulgados de D1 a D4 que tienen actividad antagonista angiotensina II, y en particular los compuestos de acuerdo con D1 y D2.

El problema a resolver fue proporcionar compuestos útiles como agentes duales que actúan con actividad antagonista del receptor (AT₁) tipo 1 angiotensina II y actividad de inhibición de neprilisina (NEP).

En vista de lo más estrechamente relacionado estructuralmente i.e. la superposición; en el arte previo una persona versada en el arte espera que los presentes compuestos deberían mostrar actividad antagonista al receptor AT₁.

Por lo tanto, si la diferencia i.e., la actividad dual actuante; la cual deberá indicar la presencia de un nivel inventivo, se atribuye a la selección hecha o a la parte del alcance reivindicado, que no se sobrepone con este arte previo, sino que solamente difiere en el significado de R⁵ o R⁶, hecha una modificación estructural pequeña, como e.g. que R⁵ no puede representar -COOH sino que puede ser -CH₂COOH o que R⁶ no puede ser H, cuando R⁵ es -CONH₂ parece no ser creíble, sin una evidencia clara en la forma de los datos del ensayo, todos los compuestos presentes abarcados por la formula (IIa) muestran la actividad de actuación dual deseada y por lo tanto efectivamente resuelven el problema técnico subyacente.

En las páginas 196-200 se describen varios ensayos para la evaluación de las actividades de enlace de los compuestos reivindicados. Sin embargo, una clase de valor se da en un ejemplo solamente, i.e. el valor

pK_i del compuesto del ejemplo 1, se dice que es "mayor que cerca de 7.0", cf. página 197, y el valor pIC_{50} del compuesto del ejemplo 1 es "mayor o igual a cerca de 7.0", cf. Página 199. Las declaraciones generales encontradas en las mismas páginas, "compuestos ejemplares de la invención que fueron ensayados en esta prueba, típicamente se encontraron que tienen pK_i en el receptor AT_1 , mayor o igual a cerca de 5.0" y "compuestos ejemplares de la invención que fueron ensayados en esta prueba, típicamente se encontraron que tiene un pIC_{50} para la enzima NEP mayor que o igual a cerca de 5.0" no reemplazan los datos de ensayos reales donde se dan los valores medidos exactamente para los ejemplos específicos.

Por lo tanto no se ha demostrado convincentemente que el problema se ha resuelto de acuerdo con el alcance reivindicado.

Como corresponde, no se puede reconocer un nivel inventivo, como se requiere de acuerdo con el Artículo 33 (3 PCT).

Las composiciones farmacéuticas de las reivindicaciones 36 y 37, el proceso divulgado en la reivindicación 38, los intermediarios de la reivindicación 40 y el uso de las reivindicaciones 41-45 se deben considerar inventivas solamente en conexión con compuestos inventivos novedosos de fórmula (IIa).

Un nivel inventivo no se puede reconocer todavía para estos compuestos, la materia objeto de las reivindicaciones presentes 36-45 no se considera inventiva.

5. Se reconoce aplicabilidad industrial.

AD SECCIÓN VIII :

- 1 El término "herramienta de investigación" utilizado en la reivindicación 45 es vago y no claro y deja al lector en duda en cuanto al significado de las características técnicas a las que se refiere y por lo tanto contraviene los requerimientos el Artículo 6 PCT.
- 2 En la reivindicación 40 "grupo protector" no describe un grupo de residuos bien definido y limitado que deberían estar presentes en los intermediarios reivindicados, de esta manera el alcance no es claro (Artículo 6 PCT). Además se observa que los sustituyentes no se definen en dicha reivindicación.
- 3 La declaración en la descripción de la página 201, líneas 19-25 implica que la materia objeto para la cual se solicita la protección, puede ser diferente a la definida por las reivindicaciones, por lo tanto no cumple los requerimientos del Artículo 6 PCT.