

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference N414730WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2018/084039	International filing date (day/month/year) 07.12.2018	Priority date (day/month/year) 11.12.2017	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D403/12			
Applicant Almirall S.A.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned conclusion under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 22.03.2019		Date of completion of this report 12.11.2019	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Wolf, Claudia Telephone No. +49 89 2399-8285	



Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-168 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2018/084039

6. ☒ With regard to top-up searches (Rules 66.1 *ter* and 70.2(f)):
- ☒ A top-up search was carried out by this Authority on 29.10.2019 (all discovered documents are listed in the Supplemental Box Relating to Top-up Search).
 - ☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search.
 - ☐ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.
7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

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

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

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

Box V

1 The priority is not valid for examples 119-132 which appear to be not disclosed in the priority document and the definition for L is "carbonyl" in claim 12 which appears to be not present in the priority document together with the selected preferred technical features of claim 12 of the priority document.

2 Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure.

D1 DE 43 25 204 A1 (LEHR MATTHIAS DR [DE]) 2 February 1995 (1995-02-02)

D2 LEHR M ED - LASMEZAS CORINNE: "Structure-activity relationship studies on (4-acylpyrrol-2-yl)alkanoic acids as inhibitors of the cytosolic phospholipase A"2: Variation of the alkanolic acid substituent, the acyl chain and the position of the pyrrole nitrogen", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 32, no. 10, 1 October 1997 (1997-10-01), pages 805-814, XP004172151, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/S0223-5234(99)80066-X

D3 LUO DI-XIAN ET AL: "Targeting acetyl-CoA carboxylases: small molecular inhibitors and their therapeutic potential", RECENT PATENTS ON ANTI-CANCER DRUG DISCO, BENTHAM SCIENCE, SHARJAH, UNITED ARAB EMIRATES, vol. 7, no. 2, 1 May 2012 (2012-05-01), pages 168-184, XP008154749, ISSN: 2212-3970, DOI: 10.2174/157489212799972918

3 In the light of the prior art cited in the search report the subject matter claimed appears to be novel (Article 33(2) PCT) and to involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

4 **Novelty**

D1 discloses compounds of general formula I in claim 1 which overlaps with the general formula (I) of the present application. The general formula (I) as claimed is however considered to be a novel selection of the generic disclosure of D1 at least due to the narrow definition of R2 and R4 and the -CO-OR1 as presently claimed. The compounds of D1 are useful in treating inter alia inflammatory diseases and psoriasis (first paragraph of D1). The examples of D1 differ

structurally from the presently claimed compounds either in the proviso present in the definition of L as claimed or in the additional methyl group present on the pyrrole moiety vicinal to the ring nitrogen atom.

D2 discloses antiinflammatory pyrroles 6, 7 and 20 which are structurally very closely related to the presently claimed compounds and differ structurally from those only in the methyl group additionally present on the pyrrole in D2.

The antiinflammatory compounds of D1 and D2 exhibit PLA₂ inhibitory activity.

D3 discloses several ACC inhibitors, none of which are pyrroles substituted like the presently claimed compounds.

The subject matter claimed refers to antiinflammatory compounds which exhibit ACC inhibitory activity.

5 Inventive step

The technical problem underlying the present application in the light of D3 as closest prior art may be seen in the provision of further compounds useful in treating inflammatory diseases via ACC inhibitory activity.

The technical problem has been solved by the compounds of the present application (biological test data are included in the description).

A skilled person faced with the task of solving said technical problem would not have arrived at the claimed compounds without inventive ingenuity due to the major structural differences of the compounds of D3 when compared to the presently claimed compounds. The subject matter claimed involves an inventive step in the light of D3 as closest prior art since the solution of the given technical problem appears to be non-obvious in the light of D3.

The compounds of D1 and D2 are structurally close but the pathway of treating inflammation via inhibitory effect on different receptors leads to different antiinflammatory profiles and thus leads to the treatment of different inflammatory conditions.

- 6** Claim 18 relates 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 patentability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT) in its present formulation but only on the alleged effect of the compounds as claimed.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Box VIII

Claim 13 does not meet the requirements of Article 6 PCT: the therapeutic application of the products is functionally defined by a mechanism of action, which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition. The objection could be overcome f.e. by introducing in the claim a list of pathological conditions (diseases) cited in the application.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 de PCT y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o agente N414730WO	PARA UNA ACCIÓN ADICIONAL	Ver el formulario PCT/IPEA / 416
Solicitud internacional No. PCT/EP2018/084039	Fecha de presentación internacional (día / mes año) 07.12.2018	Fecha de prioridad (día / mes / año) 11.12.2017
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D403 / 12		
Solicitante Almirall S.A		
1. Este informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar en virtud del Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este INFORME consta de un total de 6 hojas, incluida esta portada. 3. Este informe también va acompañado de ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de [en blanco] hojas, de la siguiente manera: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y / o dibujos que han sido enmendados y / o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad, a menos que esas hojas hayan sido sustituidas o canceladas, y cualquier carta que las acompañe (ver Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que contienen rectificaciones, donde la decisión fue tomada por esta Autoridad de no tomarlas en cuenta porque no fueron autorizadas o notificadas a esta Autoridad en el momento en que esta Autoridad comenzó a redactar este informe y cualquier carta que las acompañe (Reglas 66.4 bis, 70.2 (e), 70.16 y 91.2). ☐ hojas sustituidas y cualquier carta que las acompañe, cuando esta Autoridad considere que las hojas de sustitución contienen una enmienda que va más allá de la divulgación en la solicitud internacional tal como se presentó, o las hojas de sustitución no fueron acompañadas por una carta que indique el fundamento de las enmiendas en la solicitud presentada, tal como se indica en el ítem 4 de la Recuadro No. I y la Recuadro Suplementario (ver la Regla 70.16 (b)). b. ☐ (enviado solo a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte/s electrónico/s), que contiene una lista de secuencia, en forma de un archivo de texto del Anexo C/ST.25, como se indica en el Recuadro Suplementario Relativo al Listado de Secuencias (ver párrafo 3 del Anexo C de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Recuadro No. I Base del informe ☐ Recuadro No. II Prioridad ☐ Recuadro No. III No establecimiento de opinión con respecto a novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial ☐ Recuadro No. IV Falta de unidad de invención ☒ Recuadro No. V Declaración motivada conforme al Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respaldan dicha declaración ☐ Recuadro No. VI Ciertos documentos citados ☐ Recuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Recuadro No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 22.03.2019	Fecha de finalización de este informe 12.11.2019	
Nombre y dirección postal de la autoridad de examen preliminar internacional:	Funcionario autorizado	
 Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Wolf, Claudia Número de teléfono +49 89 2399-8285	

Recuadro No. I Base del informe
--

1. Con respecto al idioma, este informe se basa en
- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que se presentó
- ☐ una traducción de la solicitud internacional a _____, que es el idioma de una traducción proporcionada con el propósito de:
- ☐ búsqueda internacional (según las Reglas 12.3 (a) y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4 (a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 (a) y/o 55.3 (a) y (b))

2. Con respecto a los **elementos*** de la solicitud internacional, este informe se basa en (las hojas de reemplazo que se han proporcionado a la Oficina receptora en respuesta a una invitación en virtud del Artículo 14 se denominan en este informe como "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe):

Descripción, páginas

1-168 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-19 como se presentaron originalmente

☐ una lista de secuencias: consulte el recuadro suplementario relacionado con la lista de secuencias.

3. ☐ Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, núms.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las enmiendas anexadas a este informe y enumeradas a continuación no se hubieran realizado, ya que se considera que van más allá de la divulgación tal como se presentó, o no se acompañaron de un escrito indicando la base para las enmiendas en la solicitud tal como se presentó, como se indica en el Recuadro Suplementario (Reglas 70.2 (c) y (c-bis)):

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, núms.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ la lista de secuencias (especificar):

5. ☐ Este informe se ha establecido:

- ☐ teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Autoridad según la Regla 91 (Reglas 66.1 (d-bis) y 70.2 (e)).
- ☐ sin tener en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Autoridad según la Regla 91 (Reglas 66.4bis y 70.2 (e))

6. ☒ Con respecto a las búsquedas complementarias (Reglas 66.1 ter y 70.2 (f)):

☒ Esta Autoridad realizó una búsqueda complementaria el 29.10.2019 (todos los documentos descubiertos se enumeran en el Recuadro Suplementario relacionado con la búsqueda complementaria).

☐ Se han descubierto documentos relevantes adicionales durante la búsqueda complementaria.

☐ Esta Autoridad no realizó una búsqueda complementaria porque no serviría para ningún propósito útil.

7. ☐ Los informes de búsqueda internacional suplementarios de la/s Autoridad/es se han recibido y se han tenido en cuenta al establecer este informe (Regla 45bis.8 (b) y (c)).

* Si se aplica el ítem 4, algunas o todas esas hojas pueden marcarse como "sustituidas".

Recuadro No. V Declaración motivada en virtud del Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respaldan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones <u>1-19</u> No: Reivindicaciones
-------------	--

Nivel inventivo (IS)	Sí: reivindicaciones <u>1-19</u> No: Reivindicaciones
----------------------	--

Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: reivindicaciones <u>1-19</u> No: Reivindicaciones
-------------------------------	--

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Recuadro No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción y los dibujos o sobre la cuestión de si las reivindicaciones están totalmente respaldadas por la descripción:

ver hoja separada

Recuadro V

1 La prioridad no es válida para los ejemplos 119-132 que parecen no estar descritos en el documento de prioridad y la definición de L es "carbonilo" en la reivindicación 12, que parece no estar presente en el documento de prioridad junto con las características técnicas preferidas seleccionadas de la reivindicación 12 del documento de prioridad.

2 Se hace referencia a los siguientes documentos; la numeración se cumplirá en el resto del procedimiento.

D1 DE 43 25 204 AI (LEHR MATTHIAS DR [DE]) 2 de febrero de 1995 (1995-02-02)

D2 LEHR M ED - LASMEZAS CORINNE: "Structure-activity relationship studies on (4-acylpyrrol-2-yl)alkanoic acids as inhibitors of the cytosolic phospholipase A²: Variation of the alcanoic acid substituent, the acyl chain and the position of the pyrrole nitrogen", REVISTA EUROPEA DE QUÍMICA MEDICINAL, EDICIONES CIENTÍFICAS ELSEVIER, PARÍS, FR, volumen 32, no. 10, 1 de octubre de 1997 (1997-10-01), páginas 805-814, XP004172151, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016 / S0223-5234 (99) 80066-X

D3 LUO DI-XIAN ET AL: "Targeting acetyl-CoA carboxylases: small molecular inhibitors and their therapeutic potential ", PATENTES RECIENTES SOBRE DISCO DE DROGAS CONTRA EL CÁNCER, BENTHAM SCIENCE, SHARJAH, EMIRATOS ÁRABES UNIDOS, volumen 7, no. 2, 1 de mayo de 2012 (2012-05-01), páginas 168-184, XP008154749, ISSN: 2212-3970, DOI: 10.2174 / 157489212799972918

3 A la luz de la técnica anterior citada en el informe de búsqueda, el tema reivindicado parece ser novedoso (Artículo 33 (2) PCT) e implica un paso inventivo (Artículo 33 (3) PCT).

4 **Novedad**

D1 divulga compuestos de fórmula general I en la reivindicación 1 que se superpone con la fórmula general (I) de la presente solicitud. Sin embargo, la fórmula general (I) como se reivindica se considera una nueva selección de la divulgación genérica de D1 al menos debido a la definición limitada de R2 y R4 y el -CO-OR1 como se reivindica actualmente. Los compuestos de D1 son útiles en el tratamiento, entre otras cosas, de enfermedades inflamatorias y psoriasis (primer párrafo de D1). Los ejemplos de D1 difieren estructuralmente de los compuestos reivindicados actualmente con la condición presente en la definición de L como se reivindica o en el grupo metilo adicional presente en el resto pirrol adyacente al átomo de nitrógeno del anillo.

D2 divulga pirroles antiinflamatorios 6, 7 y 20 que están estructuralmente muy relacionados con los compuestos reivindicados actualmente y difieren estructuralmente de aquellos solo en el grupo metilo adicionalmente presente en el pirrol en D2.

Los compuestos antiinflamatorios de D1 y D2 exhiben actividad inhibidora de PLA₂.

D3 describe varios inhibidores de ACC, ninguno de los cuales son pirroles sustituidos como los compuestos reivindicados actualmente.

El objeto reivindicado se refiere a compuestos antiinflamatorios que exhiben actividad inhibidora de ACC.

5 Nivel inventivo

El problema técnico subyacente a la presente solicitud a la luz de D3 como técnica anterior más cercana puede verse en la provisión de compuestos adicionales útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias a través de la actividad inhibidora de ACC.

El problema técnico ha sido resuelto por los compuestos de la presente solicitud (los datos de las pruebas biológicas se incluyen en la descripción).

Una persona experta que se enfrente a la tarea de resolver dicho problema técnico no habría llegado a los compuestos reivindicados sin ingenio inventivo debido a las principales diferencias estructurales de los compuestos de D3 en comparación con los compuestos reivindicados actualmente. El objeto reivindicado invoca un nivel inventivo a la luz de D3 como técnica anterior más cercana ya que la solución del problema técnico dado parece no ser obvia a la luz de D3.

Los compuestos de D1 y D2 están estructuralmente cercanos, pero la vía de tratamiento de la inflamación a través del efecto inhibidor sobre diferentes receptores conduce a diferentes perfiles antiinflamatorios y, por lo tanto, conduce al tratamiento de diferentes afecciones inflamatorias.

- 6 La Reivindicación 18 se refiere a la materia considerada por esta Autoridad como cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la patentabilidad del objeto de esta reivindicación (Artículo 34 (4) (a) (I) PCT) en su formulación actual, sino solo sobre el supuesto efecto de los compuestos como se reivindica.

La patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como reivindicaciones patentables el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir reivindicaciones de un producto, en particular sustancias o composiciones para su uso en un primer tratamiento médico adicional.

Recuadro VIII

La reivindicación 13 no cumple los requisitos del artículo 6 del PCT: la aplicación terapéutica de los productos se define funcionalmente mediante un mecanismo de acción, que no permite ninguna aplicación práctica en forma de un tratamiento real definido de una afección patológica. La objeción podría superarse por ejemplo introduciendo en la solicitud una lista de afecciones patológicas (enfermedades) citadas en la solicitud.