

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la
ADMINISTRACIÓN DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Regla 71.1 del PCT)

Para:

SALUD, Carlos
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
SUISSE

Fecha de expedición
(día/mes/año)

07.03.2022

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario
P35820-WO

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional N°
PCT/EP2020/084969

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)
08.12.2020

Fecha de prioridad (día/mes/año)
10.12.2019

Solicitante

F. HOFFMANN - LA ROCHE AG

1. Se notifica al solicitante que la Administración encargada del examen preliminar internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional sobre patentabilidad para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (pero no de sus anexos) y transmitirá dicha traducción a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

El solicitante debe entrar en la fase nacional ante cada Oficina elegida, al cumplir ciertos actos (presentación de traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas Oficinas) (Artículo 39.1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo del informe de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada.

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones o sobre la cuestión de si las reivindicaciones se fundan en la descripción.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del
examen preliminar internacional

**Oficina Europea de Patentes,
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465**

Funcionario autorizado

Pfau, Andrea

Tel. +49 89 2399-6731

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de materia de Patentes)

(Artículo 36 y regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario P35820-WO	PARA ACCION FUTURA		Ver formulario PCT / IPEA / 416
Solicitud internacional N° PCT/EP2020/084969	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 08.12.2020	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10.012.2019	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C077D239/90			
Solicitante F. HOFFMANN - LA ROCHE AG			

1.	Este informe es el informe de examen preliminar internacional, elaborado por esta Autoridad encargada del examen preliminar internacional de conformidad con el artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el artículo 36.
2.	Este INFORME consta de un total de <u>9</u> 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 52 hojas, como se indica a continuación: ☐ hojas de descripción, reclamos y / o dibujos que hayan sido enmendados y / o hojas que contengan rectificaciones autorizadas por esta Autoridad, a menos que esas hojas hayan sido reemplazadas o canceladas, y cualquier carta adjunta (ver Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y Sección 607). de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que contengan rectificaciones, cuando la decisión fue tomada por esta Autoridad de no tenerlas en cuenta por no haber sido autorizadas o notificadas a esta Autoridad en el momento en que esta Autoridad comenzó a redactar este informe, y las cartas que lo acompañen (Reglas 66 Abis, 70.2 (e), 70.16 y 91.2). ☐ hojas reemplazadas y cualquier carta adjunta, cuando esta Autoridad considere que las hojas reemplazantes contienen una modificación que va más allá de la divulgación en la solicitud internacional tal como se presentó, o las hojas reemplazantes no fueron acompañadas de una carta que indique la base de las modificaciones en la solicitud como presentado, como se indica en el ítem 4 del Recuadro No. I y el Recuadro Suplementario (ver Regla 70.16 (b)). b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar el tipo y número de soporte (s) electrónico (s)) , que contiene una lista de secuencias, en la forma de un archivo de texto del Anexo C / ST.25, como se indica en el recuadro suplementario relativo a Listado de secuencias (véase el párrafo 3ter del Anexo C de las Instrucciones Administrativas).
4.	Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes elementos: ☒ Recuadro No. I Base del informe ☒ Recuadro No. II Prioridad ☐ Recuadro No. III No emitir opinión sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial ☐ Recuadro No. IV Falta de unidad de invención. ☒ Recuadro No. V Declaración motivada con arreglo al artículo 35, apartado 2, en relación con la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respalden dicha declaración ☒ Recuadro No. VI Ciertos documentos citados ☒ Recuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Recuadro No. VIII Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 30.09.2021	Fecha de finalización de este informe 07.03.2022
Nombre y dirección postal de la Administración encargada del examen preliminar internacional  Oficina Europea de Patentes, D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Papathoma, Sofia Teléfono No. +49 89 2399-7536

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional N°
PCT/EP2020/084969

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base:
 - ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
 - ☐ de una traducción del idioma original al , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
 - ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3.a) y 23.1.b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4.a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2.a) y/o 55.3.a) y b))
2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina Receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, Páginas

1-50 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-20 como se presentaron originalmente

- ☐ Un listado de secuencias - consulte el cuadro complementario relativo a la lista de secuencias.
3. ☐ Las modificaciones han ocasionado la anulación de:
 - ☐ la descripción, páginas
 - ☐ las reivindicaciones, Nos
 - ☐ los dibujos, hojas/fig.
 - ☐ la lista de secuencias *(especifique)*:
 4. ☐ Esta opinión se ha establecido como si (algunas de) las modificaciones adjuntas a esta opinión y listadas más abajo no se hubieran realizado ya que, o bien se considera que van más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, o bien no se acompañaron de una carta indicando la base para las modificaciones en la solicitud tal y como se presentó, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c) y c-bis)).
 - ☐ la descripción, páginas
 - ☐ las reivindicaciones, Nos.
 - ☐ los dibujos, hojas/fig.
 - ☐ la lista de secuencias *(precisar)*:
 5. ☐ Esta opinión se ha establecido:
 - ☐ Tomando en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Reglas 66.1.d-bis) y 70.2.e)).
 - ☐ Sin tomar en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la regla 91 (Reglas 66.4 bis y 70.2.e)).
 6. ☒ Por lo que respecta a las búsquedas complementarias (Reglas 66.1ter y 70.2.f):
 - ☒ esta Administración ha realizado una búsqueda complementaria el 23.11.2021
 - ☐ se han recuperado documentos adicionales durante la búsqueda complementaria
 - ☐ esta Administración no ha realizado búsqueda complementaria por considerar que no sería de utilidad.
 7. ☐ El (Los) informe(s) de búsqueda internacional suplementario(s) emitido(s) por la(s) Administración(es) ha(n) sido recibido(s) y tomado(s) en consideración para establecer esta opinión (Regla 45 bis.8.b) y c))

* Si se aplica el punto 4, algunas o todas esas hojas pueden marcarse como "reemplazadas".
Formulario PCT/IPEA/409 (Enero 2015)

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°
PCT/EP2020/084969

Recuadro II Prioridad

1. ☐ Este informe se ha establecido como si no se hubiera reivindicado prioridad por no haber aportado en el plazo señalado lo solicitado:

☐ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 66.7(a)).
☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 66.7(b)).
2. ☒ Este informe se ha establecido como si no se hubiera reivindicado prioridad debido al hecho de que la reivindicación de prioridad se ha declarado inválida (Regla 64.1). Por lo tanto, a los efectos de este informe, la fecha de presentación internacional indicada anteriormente se considera la fecha pertinente.
3. Observaciones adicionales, si son necesarias.

Ver hoja separada

Recuadro V. Declaración motivada según el Artículo 35.2 sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones	<u>1-20</u>
	No	Reivindicaciones	
Actividad inventiva (IS)	Si	Reivindicaciones	<u>1-20</u>
	No	Reivindicaciones	
Aplicación industrial (IA)	Si	Reivindicaciones	<u>1-20</u>
	No	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7):

Ver hoja separada

Recuadro VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)
y/o
2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja separada

Recuadro VII Ciertos defectos de la solicitud internacional

Se han observado los siguientes defectos en la forma o el contenido de la solicitud internacional:

Ver hoja separada

Recuadro No. VIII Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

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

Ver hoja separada

El Informe Preliminar Internacional sobre Patentabilidad se basa en los **siguientes documentos de solicitud**

La presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula (I) útiles como inhibidores de BRAF.

Descripción, Páginas

1-50 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-20 como se presentaron originalmente

La presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula (I) útiles como inhibidores de BRAF.

Re Item II

Prioridad

Una inspección minuciosa del documento de prioridad ha demostrado que la prioridad no se reivindica válidamente sobre todo el ámbito reivindicado. Por ejemplo, el documento de prioridad no hace referencia al NSCLC.

En consecuencia, para la materia no divulgada en el documento de prioridad, la fecha efectiva es la fecha de presentación de la presente solicitud, es decir, el 12.08.2020.

Re Item V

Declaración razonada sobre novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respaldan tal declaración.

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

- D1 WO 2012/118492 AI (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; GENENTECH INC [US] ET AL.) 7 September 2012 (2012-09-07)
- D2 WENGLOWSKY STEVE ET AL: "Highly potent and selective 3-Nmethylquinazoline-4(3H)-one based inhibitors of B-RafV600Ekinase", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 24, no. 8, 13 March 2014 (2014-03-13), pages 1923-1927, XP028841756, ISSN: 0960-894X, D01: 10.1016/J.BMCL. 2014.03.007

Las reclamaciones 17 y 19 se relacionan con la materia que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 39.1 (1v) / 67.1 (1v) del PCT.

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

1) Artículo 33(2) PCT

El documento D1 se refiere a inhibidores de B-Raf de Fórmula I de la misma estructura central. La definición genérica de las entidades divulgadas y reivindicadas en el mismo cubre la definición genérica de las entidades actualmente reivindicadas.

Al determinar la novedad de una selección, debe decidirse si los elementos seleccionados se divulgan de forma individualizada (concreta) en el estado de la técnica. Una selección de una lista única de elementos divulgados específicamente no confiere novedad. Sin embargo, si se tiene que hacer una selección de dos o más listas de cierta longitud para llegar a una combinación específica de características, entonces la combinación resultante de características, no descrita específicamente en el estado de la técnica, confiere novedad (el "principio de dos listas"). Ejemplos de tales selecciones de dos o más listas son la selección de:

- (a) compuestos químicos individuales de una fórmula genérica conocida en la que el compuesto seleccionado resulta
-
- Formulario PCT/Hoja Separada/409 (Hoja 1) (EPO-Enero 2015)

de la selección de sustituyentes específicos de dos o más "listas" de sustituyentes dadas en la fórmula genérica conocida.

La presente fórmula (I) se basa en la fórmula IV de la reivindicación 6 de D1, en la que R² se selecciona para que sea -CN. El elemento seleccionado, aquí el grupo -CN, se describe de forma individualizada en el estado de la técnica, véanse los ejemplos 25-29 de D1.

Además, en relación con D1, la definición de los correspondientes sustituyentes R¹¹, R³ y R⁵ se limita al hidrógeno. Sin embargo, tal definición está respaldada por todos los ejemplos de Fórmula IV en D1.

La definición del sustituyente R³ en las entidades actualmente reivindicadas también está limitada en relación con la definición del sustituyente R⁴ en las entidades de D1 y es un grupo CHR⁶R⁷ o NR⁴R⁵.

Sin embargo, D1 no describe la combinación de un sustituyente CN R² con un alquilo ramificado como sustituyente R⁴ ni la combinación de un sustituyente CN R² con un sustituyente amino R⁴.

Por lo tanto, el objeto reivindicado se considera una selección novedosa sobre la divulgación de D1.

El documento D2 se refiere también a los inhibidores de B-Raf. Los compuestos más relevantes son los compuestos de las Tablas 2 (compuestos 15 y 16) y 4 (compuestos 23-25) que difieren de las entidades actualmente reivindicadas en que su sustituyente R3 correspondiente es n-propilo, es decir, solo uno de los R6 y R7 correspondientes. es alquilo siendo el otro hidrógeno. Por lo tanto, la divulgación de D2 no es perjudicial para la novedad de las entidades actualmente reivindicadas y del objeto relacionado con ellas.

En vista de lo anterior, se considera que se cumplen los requisitos de novedad del Artículo 33(2) del PCT.

2) Artículo 33(3) PCT

Los inhibidores de B-raf son conocidos en la técnica, véase, p. documentos D1 y D2.

Se considera que el estado de la técnica más cercano es el documento D1 que describe los inhibidores de B-raf relacionados estructuralmente más cercanos.

Según la presente solicitud, *"los inhibidores de BRAF desarrollados revelaron una capacidad inesperada y 'paradójica' para reprimir la señalización de MAPK en tumores impulsados por BRAFV600E, mientras que los mismos inhibidores presentaron actividades estimulantes de MAPK en modelos BRAF WT"*.

Por lo tanto, el problema técnico que subyace a la presente solicitud es la provisión de inhibidores de BRAF que rompen la paradoja que no activan la señalización de MAPK en células BRAF de tipo salvaje.

Como solución se reivindican los compuestos de la presente fórmula I.

En primer lugar se observa que D1 no menciona nada acerca de activar o reprimir la señalización de MAPK.

En segundo lugar, los datos que se muestran en la Tabla 2, página 26 de la presente solicitud muestran que los compuestos de la presente solicitud rompen la activación paradójica de RAF en células cancerosas HCT-116 que expresan WT BRAF, y cuando se comparan con el compuesto 25 del D1 de la técnica anterior más cercano el efecto máximo de inducción de paradojas se reduce sustancialmente en más del 25 % para todos los ejemplos (ver la tercera y cuarta columna de la Tabla 2).

En vista del compuesto 25 del D1 de la técnica anterior más cercano, que es un inhibidor de BRAF que induce paradojas, la propiedad de ruptura de paradojas de los compuestos de fórmula I es inesperada. Además, dicha propiedad ha aumentado y prolongado los beneficios terapéuticos para los pacientes, es decir, reduce las posibilidades de que el tumor adquiera resistencia al tratamiento e induzca tumores secundarios.

Sin embargo, también se observa que los compuestos 30 y 31 del D1 de la técnica anterior más cercano también son inhibidores de BRAF que rompen la paradoja y no activan la señalización de MAPK en células BRAF de tipo salvaje. Por otro lado, cuando se comparan con los compuestos de la presente solicitud, dichos compuestos (ver segunda columna de la Tabla 2) son drásticamente menos activos.

En vista de lo anterior, es decir, teniendo en cuenta

- que D1 no menciona nada sobre activar o reprimir la señalización MAPK,
- que el ejemplo 25 de D1, que es el más cercano estructuralmente a los compuestos de fórmula I con un sustituyente R3 que es CHR6R7, es un inhibidor de BRAF que induce paradoja, y
- que los ejemplos 30 y 31, que son los más cercanos estructuralmente a los compuestos de fórmula I con un sustituyente R3 que es NR4R5, son inhibidores de BRAF drásticamente menos activos que rompen la paradoja,

se reconoce que la materia actualmente reivindicada cumple los requisitos del Artículo 33(3) del PCT.

Re Ítem VI

Ciertos documentos citados

Documento:

D3 WO 2020/261156 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]) 30 December 2020 (2020-12-30)

no puede considerarse estado de la técnica en virtud del Artículo 33(2) PCT, porque se publica después de la fecha de presentación de la presente solicitud. Sin embargo, el solicitante debe tener cuidado al ingresar a la fase regional ante la EPO, porque este documento podría ser relevante para el examen, ya que se relaciona con los inhibidores de B-Raf y divulga el compuesto estructuralmente cercano 28 en las páginas 147/157/166 /283-285, compuesto 53 en las páginas 149/168/288 o compuesto 55 en la página 160 y compuestos 66 y 69 en las páginas 151/161/170/297-298 y 300-301, que, sin embargo, difieren de los actualmente reivindicados entidades en las que su correspondiente R3 no es un alquilo ramificado.

Re Ítem VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

De acuerdo con la Regla 6.4(a) del PCT, "Toda reivindicación que incluya todas las características de una o más reivindicaciones (reclamación en forma dependiente, en lo sucesivo denominada "reclamación dependiente") se hará mediante una referencia, si es posible al principio, al otro reclamo o reclamos y luego indicará las características adicionales reclamadas".

Por lo tanto, la reivindicación 8 debe formularse como dependiente de la reivindicación 7 y la reivindicación 13 debe formularse como dependiente de la reivindicación 12 para que se cumplan los requisitos de la Regla 6.4(a) del PCT.

Además, la reivindicación 10 no puede depender de la reivindicación 9 ya que la definición de los sustituyentes R6 y R7 en estas reivindicaciones es diferente.

Por lo tanto, no se cumplen los requisitos de la Regla 6.4(a) del PCT.

Re Ítem VIII

Ciertas observaciones en la solicitud internacional

- a) Con respecto a las reivindicaciones 16, 17, 18 y 19 se señala que el término "NSCLC" no tiene un significado generalmente reconocido. Se recomienda al Solicitante reemplazar dicho término por el término "cáncer de pulmón de células no pequeñas".
- b) La reivindicación 18 se refiere a "El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del cáncer de tiroides...". Se recuerda al Solicitante que con la entrada en la fase regional ante la EPO el objeto de dicha reivindicación debe interpretarse literalmente, es decir, el uso del compuesto en la preparación de un medicamento y no como una reivindicación de uso médico (antiguo formato Tipo Suizo).
- c) De acuerdo con la Regla 6.2(a) del PCT: "excepto cuando sea absolutamente necesario, las reivindicaciones no se basarán, con respecto a las características técnicas de la invención, en referencias a la descripción o los dibujos. En particular, no se basarán en tales referencias como "descrito en la parte...de la descripción" o "os ilustrado en la figura de los dibujos"."

Por lo tanto, la reivindicación 20 que se refiere a "la invención como se describe anteriormente" no está permitida y, por lo tanto, debe eliminarse.

- d) Esquema 11 a página 19, no corresponde a su descripción en las tres líneas anteriores. En el Esquema 11, la amina T es una amina NHR4R5, mientras que la descripción del esquema se refiere a la amina NRdRe.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

SALUD, Carlos
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
SUISSE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

07.03.2022

Applicant's or agent's file reference
P35820-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2020/084969

International filing date (day/month/year)
08.12.2020

Priority date (day/month/year)
10.12.2019

Applicant
F. HOFFMANN - LA ROCHE AG

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

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

Pfau, Andrea

Tel. +49 89 2399-6731



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 P35820-WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2020/084969	International filing date (day/month/year) 08.12.2020	Priority date (day/month/year) 10.12.2019	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D239/90			
Applicant F. HOFFMANN - LA ROCHE AG			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>9</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 statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 30.09.2021		Date of completion of this report 07.03.2022	
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 Papathoma, Sofia Telephone No. +49 89 2399-7536 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2020/084969

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

1-50 as originally filed

Claims, Numbers

1-20 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/EP2020/084969

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 23.11.2021 (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. II Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
- ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
2. ☒ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

see separate sheet

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>1-20</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2020/084969

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

The International Preliminary Report on Patentability is based on the **following application documents**

Description, Pages

1-50 as originally filed

Claims, Numbers

1-20 as originally filed

The present application relates to compounds of formula (I) useful as BRAF inhibitors.

Re Item II

Priority

Close inspection of the priority document has shown that the priority is not validly claimed over the whole scope claimed. For example, the priority document does not make a reference to NSCLC.

By consequence, for the subject-matter not disclosed in the priority document the effective date is the filing date of the present application, i.e. the 08.12.2020.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

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

- D1 WO 2012/118492 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; GENENTECH INC [US] ET AL.) 7 September 2012 (2012-09-07)
- D2 WENGLOWSKY STEVE ET AL: "Highly potent and selective 3-N-methylquinazoline-4(3H)-one based inhibitors of B-RafV600Ekinase", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 24, no. 8, 13 March 2014 (2014-03-13), pages 1923-1927, XP028841756, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2014.03.007

Claims 17 and 19 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

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.

1) Article 33(2) PCT

Document D1 relates to B-Raf inhibitors of Formula I of the same core structure. The generic definition of the entities disclosed and claimed therein covers the generic definition of the presently claimed entities.

In determining the novelty of a selection, it has to be decided whether the selected elements are disclosed in an individualised (concrete) form in the prior art. A selection from a single list of specifically disclosed elements does not confer novelty. However, if a selection from two or more lists of a certain length has to be made in order to arrive at a specific combination of features then the resulting combination of features, not specifically disclosed in the prior art, confers novelty (the "two-lists principle"). Examples of such selections from two or more lists are the selection of:

(a) individual chemical compounds from a known generic formula whereby the compound selected results from the selection of specific substituents from two or more "lists" of substituents given in the known generic formula.

Present formula (I) is based on Formula IV of claim 6 of D1, in which R^2 is selected to be -CN. The selected element, here the -CN group is disclosed in an individualised form in the prior art, see examples 25-29 of D1.

Furthermore, in relation to D1 the definition of the corresponding R^{11} , R^3 and R^5 substituents is limited to hydrogen. However, such a definition is supported by all examples of Formula IV in D1.

The definition of R^3 substituent in the presently claimed entities is also limited in relation to the definition of the R^4 substituent in the entities of D1 and is either a CHR^6R^7 or a NR^4R^5 group.

However, D1 does not disclose the combination of a CN R^2 substituent with a branched alkyl as R^4 substituent nor the combination of a CN R^2 substituent with an amino R^4 substituent.

The claimed subject-matter is therefore regarded as a novel selection over the disclosure of D1.

Document D2 relates also to B-Raf inhibitors. The most relevant compounds are the compounds of Tables 2 (compounds 15 and 16) and 4 (compounds 23-25) that differ from the presently claimed entities in that their corresponding R³ substituent is n-propyl i.e. only one of the corresponding R⁶ and R⁷ is alkyl the other being hydrogen. The disclosure of D2 is therefore not prejudicial to the novelty of the presently claimed entities and of the subject-matter relating to them.

In view of the above, it is considered that the requirements of novelty under Article 33(2) PCT are fulfilled.

2) Article 33(3) PCT

B-raf inhibitors are known in the art, see e.g. documents D1 and D2.

As closest prior art is regarded to be document D1 disclosing the structurally closest related B-raf inhibitors.

According to the present application *"the developed BRAF inhibitors revealed an unexpected and "paradoxical" ability to repress MAPK signalling in BRAFV600E-driven tumours while the same inhibitors presented MAPK stimulatory activities in BRAF WT models."*

Thus the technical problem underlying the present application is the provision of paradox breaking BRAF inhibitors that do not activate MAPK signaling in wild type BRAF cells.

As a solution are claimed the compounds of present formula I.

First of all it is observed that D1 does not mention anything about activating or repressing MAPK signalling.

Secondly, the data shown in Table 2, page 26 of the present application show that the compounds of the present application break the paradoxical RAF activation in HCT-116 cancer cells expressing WT BRAF, and when compared with compound 25 of the closest prior art D1 the maximum paradox inducing effect is substantially reduced by more than 25% for all examples (see third and fourth column of Table 2).

In view of compound 25 of the closest prior art D1, which is a paradox inducing BRAF inhibitor, the paradox breaking property of the compounds of formula I is unexpected. In addition, said property has increased and prolonged therapeutic benefits to patients, i.e. it reduces the chances for the tumour to acquire resistance to the treatment and to induce secondary tumours.

However, it is also observed that compounds 30 and 31 of the closest prior art D1 are also paradox breaking BRAF inhibitors and do not activate MAPK signaling in wild type BRAF cells. On the other hand, when compared to the compounds of the present application, said compounds (see second column of Table 2) are drastically less active.

In view of the above, i.e. taking into account

- that D1 does not mention anything about activating or repressing MAPK signalling,
- that example 25 of D1, which is the structurally closest to the compounds of formula I with an R³ substituent being CHR⁶R⁷ is a paradox inducing BRAF inhibitor, and
- that examples 30 and 31, being the structurally closest to the compounds of formula I with an R³ substituent being NR⁴R⁵ are drastically less active paradox breaking BRAF inhibitors,

it is acknowledged that the presently claimed subject-matter fulfils the requirements of Article 33(3) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

Document:

D3 WO 2020/261156 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]) 30 December 2020
(2020-12-30)

can not be considered as prior art under Article 33(2) PCT, because it is published after the filing date of the present application. However care should be taken by the applicant when entering the regional phase before the EPO, because this document could be relevant for the examination, as it relates to B-Raf inhibitors and discloses the structurally close related compound 28 on pages 147/157/166/283-285, compound 53 on pages 149/168/288 or compound 55 on page 160 and compounds 66 and 69 on pages 151/161/170/297-298 and 300-301, that, however, differ from the presently claimed entities in that their corresponding R³ is not a branched alkyl.

Re Item VII

Certain defects in the international application

According to Rule 6.4(a) PCT "Any claim which includes all the features of one or more other claims (claim in dependent form, hereinafter referred to as "dependent claim") shall do so by a reference, if possible at the beginning, to the other claim or claims and shall then state the additional features claimed."

Claim 8 should be thus formulated as dependent on claim 7 and claim 13 should be formulated as dependent on claim 12 in order that the requirements of Rule 6.4(a) PCT be fulfilled.

In addition, claim 10 cannot be dependent on claim 9 as the definition of the R⁶ and R⁷ substituents in these claims is different.

The requirements of Rule 6.4(a) PCT are therefore not fulfilled.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

a) With regard to claims 16, 17, 18 and 19 it is pointed out that the term "NSCLC" has no generally recognised meaning. The Applicant is advised to replace said term by the term "non-small cell lung cancer".

b) Claim 18 relates to "The use of a compound according to any one of claims 1 to 13 for the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of thyroid cancer..". The Applicant is reminded that with entry into the regional phase before the EPO the subject-matter of said claim has to be interpreted literally, i.e. the use of the compound in the preparation of a medicament and not as a medical use claim (old Swiss Type format).

c) According to Rule 6.2(a) PCT: "claims shall not, except where absolutely necessary, rely, in respect of the technical features of the invention, on references to the description or drawings. In particular, they shall not rely on such references as "described in part...of the description" or "as illustrated in figure of the drawings"."

Claim 20 referring to "the invention as hereinbefore described" is thus not allowable, and should be therefore deleted.

d) Scheme 11 on page 19, does not correspond to its description in the three lines above. In Scheme 11, the amine T is an NHR⁴R⁵ amine, while the description of the scheme refers to the amine NR^dR^e.