

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 P06/024-ve/sw | FOR FURTHER ACTION | | See item 4 below |
| International application No. PCT/EP2007/000171 | International filing date (<i>day/month/year</i>) 10 January 2007 (10.01.2007) | Priority date (<i>day/month/year</i>) 06 February 2006 (06.02.2006) | |
| International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237 | | | |
| Applicant MERCK PATENT GMBH | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------------------------|---|---------------------|--------------------------|------------|----------|--------------------------|-------------|--|-------------------------------------|------------|----------------------------|-------------------------------------|-----------|---|--------------------------|------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------|--|-------------------------------------|--------------|---|
| <p>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).</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 10 sheets, including this cover sheet.</p> <p>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.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <table> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table> <p>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).</p> | <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. I | Basis of the report | <input type="checkbox"/> | Box No. II | Priority | <input type="checkbox"/> | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability | <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. IV | Lack of unity of invention | <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement | <input type="checkbox"/> | Box No. VI | Certain documents cited | <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. VII | Certain defects in the international application | <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. VIII | Certain observations on the international application |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. I | Basis of the report | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | Box No. II | Priority | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. IV | Lack of unity of invention | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | Box No. VI | Certain documents cited | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. VII | Certain defects in the international application | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. VIII | Certain observations on the international application | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|---|--|
| | Date of issuance of this report 12 August 2008 (12.08.2008) |
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer Agnes Wittmann-Regis |
| Facsimile No. +41 22 338 82 70 | e-mail: pt06.pct@wipo.int |

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

| |
|---|
| An: siehe Formular PCT/ISA/220 |
|---|

SCHRIFTLICHER BESCHIED DER
INTERNATIONALEN
RECHERCHENBEHÖRDE
(Regel 43bis.1 PCT)

| | |
|---|----------------------------|
| Absendedatum (Tag/Monat/Jahr) 210 (Blatt 2) | siehe Formular PCT/ISA/210 |
|---|----------------------------|

| | |
|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts siehe Formular PCT/ISA/220 | WEITERES VORGEHEN siehe Punkt 2 unten |
|---|---|

| | | |
|---|---|--|
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP2007/000171 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10.01.2007 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 06.02.2006 |
|---|---|--|

Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC
 INV. C07D405/04 C07D405/14 C07D409/14 A61K31/416 A61P35/00

Anmelder
 MERCK PATENT GMBH

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- Feld Nr. II Priorität
- Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung


2. **WEITERES VORGEHEN**

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationale Büro nach Regel 66.1bis b) mitgeteilt hat, dass schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so ist der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

| | | |
|--|---|--|
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Datum der Fertigstellung dieses Bescheids siehe Formular PCT/ISA/210 | Bevollmächtigter Bediensteter Weisbrod, Thomas Tel. +49 89 2399-8931 |
|--|---|--|



Feld Nr. I Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf

- der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
- einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache , bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

2. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:

a. Art des Materials:

- Sequenzprotokoll
- Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll

b. Form des Materials:

- in Papierform
- in elektronischer Form

c. Zeitpunkt der Einreichung:

- in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in elektronischer Form eingereicht
- bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht

3. Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, dass die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.

4. Zusätzliche Bemerkungen: .

Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Zahlung zusätzlicher Gebühren (Formblatt PCT/SA/206) hat der Anmelder innerhalb der maßgeblichen Frist
- zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - die zusätzlichen Gebühren unter Widerspruch und gegebenenfalls die Widerspruchsgebühr entrichtet.
 - die zusätzlichen Gebühren unter Widerspruch, nicht aber die entsprechende Widerspruchsgebühr entrichtet.
 - keine zusätzlichen Gebühren entrichtet.
2. Diese Behörde hat festgestellt, dass das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat beschlossen, den Anmelder nicht zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Diese Behörde ist der Meinung, dass das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung gemäß Regel 13.1, 13.2 und 13.3
- erfüllt ist.
 - aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
siehe Beiblatt
4. Daher ist der Bescheid für die folgenden Teile der internationalen Anmeldung erstellt worden:
- alle Teile
 - die Teile, die sich auf die Ansprüche mit folgenden Nummern beziehen:

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | |
|---------------------------|-----------------------------|
| Neuheit | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche <u>1-21</u> |
| Erfinderische Tätigkeit | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche <u>1-21</u> |
| Gewerbliche Anwendbarkeit | Ja: Ansprüche: <u>1-21</u> |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, dass die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt I

Grundlage des Bescheides

Die Anmeldung bezieht sich auf eine Reihe spezifischer 5-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-furan-2-carbonsäure-Derivate (Anspruch 1) und Gegenstände, welche sich auf diese Verbindungen beziehen (Ansprüche 2-21).

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1 Es wird auf folgende Dokumente verwiesen.

D1: WO 2005/123688 A, 29. Dezember 2005.

D2: WO 2004/062662 A, 29. Juli 2004; in der Anmeldung erwähnt.

D3: WO 03/051847 A, 26. Juni 2003; in der Anmeldung erwähnt.

2 Die Patentanmeldung erfüllt nicht das Erfordernis der Einheitlichkeit, da der beanspruchte Schutzgegenstand sich nicht auf eine sondern auf zwei mögliche Erfindungen bezieht, welche nicht durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee verbunden sind (Regel 13.1 und 13.2 PCT). Die verschiedenen Erfindungen bzw. Gruppen von Erfindungen sind in der von der Anmelderin gewählten Reihenfolge:

(1) Ansprüche 1-21 (alle teilweise) sich beziehend auf die Verbindungen A2, A2a und A7, welche in der Indazol-3-Position eine unsubstituierte NH₂-Gruppe und in der Furan-2-Position eine COOAlkyl-Gruppe tragen.

(2) Ansprüche 1-21 (alle teilweise) sich beziehend auf die Verbindungen A3 bis A6 und A8 bis A28, welche in der Indazol-3-Position eine acylierte Aminogruppe tragen und in der Furan-2-Position eine COOH oder eine COOAlkyl-Gruppe.

Als gemeinsames technisches Merkmal enthalten die genannten möglichen Erfindungen die Struktur eines 5-(1H-Indazol-5-yl)-furans, das in der Indazol-3-Position einen NH-Substituenten und in der Furan-2-Position einen COO-Substituenten trägt. Dieses technische Merkmal kann jedoch nicht als "besonderes technisches Merkmal" betrachtet werden, da es keinen Beitrag zum Stand der Technik leistet. **D1** lehrt bereits 5-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-furan-2-carbonsäuren und Carbonsäureester als Kinaseinhibitoren zur Behandlung derselben Erkrankungen, gegen die auch die vorliegenden Verbindungen eingesetzt werden können (vergleiche

die auf den Seiten 47-49 von **D1** genannten Indikation mit denen der vorliegenden Ansprüche 7-8 und 16-20). Zudem offenbart **D1** bereits die im vorliegenden Anspruch 1 beanspruchte Verbindung A1, welche in der Indazol-3-Position eine NH₂-Gruppe und in der Furan-2-Position eine COOCH₃-Gruppe trägt (siehe **D1**, Beispiel Nr. 201). Die vorliegenden 5-(3-Amino-1H-Indazol-5-yl)-furan-2-carbonsäureester A2, A2a und A7 sind bereits in der Lehre von **D1** generisch umfasst (siehe **D1**, Ansprüche 1 und 9: $W = [C(R^2)]_n$ mit $n = 0$, $X = H$, $R^1 = \text{COOA}$ -substituiertes 2-Furyl). Ausserdem lehrt **D1** bereits pharmazeutisch verwendbare Derivate, beispielsweise durch Acylgruppen abgewandelte Verbindungen (siehe **D1**, Ansprüche 1 und 9: pharmazeutisch verwendbare Derivate von Verbindungen (I) mit $W = [C(R^2)]_n$ mit $n = 0$, $X = H$, $R^1 = \text{COOH}$ oder COOA -substituiertes 2-Furyl, in Kombination mit Seite 12, Zeilen 9-16), welche die vorliegenden Verbindungen A3 bis A6 und A8 bis A28 generisch umfassen. Ausgehend von **D1** kann die der Anmeldung zugrunde liegende technische Aufgabe in der Auswahl bestimmter Verbindungen von **D1** als Kinaseinhibitoren angesehen werden. Die möglichen Beiträge der Anmeldung zum Stand der Technik sind:

- (a) die Auswahl von 5-(3-Amino-1H-Indazol-5-yl)-furan-2-carbonsäureestern, welche gegenüber dem Methylester-Beispiel 201 von **D1** längerkettige Alkylester darstellen und
- (b) die Auswahl pharmazeutisch verwendbarer Derivate der 5-(3-Amino-1H-Indazol-5-yl)-furan-2-carbonsäuren und/oder deren Ester aus **D1**, in welchen die 3-Amino-Gruppe durch Acylgruppen abgewandelt sind.

Ausgehend von **D1** divergieren die genannten Beiträge jedoch in zwei verschiedene Richtungen, sodass zwischen ihnen kein auf einer einzigen erfinderischen Idee basierender technischer Zusammenhang besteht, der die Einheitlichkeit der Patentanmeldung unterstützen würde. Die in der vorliegenden Anmeldung behauptete zusätzliche Wirkung auf die Checkpoint Kinasen 1 und 2 kann nicht als vereinheitlichendes Merkmal anerkannt werden, da die Verbindungen der möglichen Erfindungen (1) und (2) gegenüber den Verbindungen von **D1** kein gemeinsames neues strukturelles Merkmal aufweisen, welches für die behauptete zusätzliche Wirkung verantwortlich wäre.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung

dieser Feststellung¹

1 Neuheit

D1 offenbart 3-Aminoindazole als Inhibitoren der Serum- und Glucokortikoid-abhängigen Kinase (SGK) (siehe Zusammenfassung und z.B. Anspruch 1), pharmazeutisch verwendbare Derivate davon wie beispielsweise durch Acylgruppen abgewandelte Verbindungen (siehe Seite 12, Zeilen 9-16), die entsprechenden Arzneimittel (siehe z.B. Ansprüche 15, 24, 25) und therapeutischen Anwendungen (siehe Seiten 47-49 und Ansprüche 16-23). Die in der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Verbindungen sind von **D1** bereits generisch umfasst (siehe **D1**, Ansprüche 1 und 9: Verbindungen (I) mit $W = [C(R^2)_2]_n$, $n = 0$, $X = H$, $R^1 = COOH$ oder COOA-substituiertes 2-Furyl, sowie pharmazeutisch verwendbare Derivate davon; in Kombination mit Seite 12, Zeilen 9-16). Zudem offenbart **D1** bereits die vorliegende Verbindung A1 (siehe **D1**, Beispiel Nr. 201). Die Ansprüche 1-21 sind somit gegenüber **D1** nicht neu.

Die Verbindungen A2 bis A28 sind in **D1** nicht spezifisch offenbart. Sie und Gegenstände, die sich auf sie beziehen, könnten als neue Auswahl aus der Lehre von **D1** betrachtet werden.

D2 offenbart Indazole, von denen sich die vorliegenden Verbindungen durch die unsubstituierten Positionen 6 und 7 des Indazolrings unterscheiden.

D3 bezieht sich auf 3-Acylaminoindazole als Kinaseinhibitoren. Die in der vorliegenden Anmeldung beanspruchten 3-Acylamino-Verbindungen sind von **D3** bereits generisch umfasst (siehe Anspruch 1) aber nicht spezifisch offenbart. Die in der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Gegenstände sind somit gegenüber **D3** neu.

2 Erfinderische Tätigkeit

Sofern sich die Ansprüche auf die Verbindungen A2 bis A28 beziehen würden die folgenden Bemerkungen zum Kriterium der erfinderischen Tätigkeit gelten.

2.1 Mögliche Erfindungen (1) und (2) gemäss Punkt IV.2 oben

D1 wird gegenwärtig als nächstliegender Stand der Technik betrachtet. Es offenbart Kinaseinhibitoren für dieselben therapeutischen Anwendungen, gegen die auch die Verbindungen A2 bis A28 verwendet werden können (siehe **D1**, Seiten

47-49: Verwendung). Ausserdem sind die Verbindungen A2 bis A28 in der Lehre von **D1** bereits generisch umfasst, sodass es sich bei den Verbindungen A2, A2a und A7 einerseits und bei den Verbindungen A3-A6 sowie A8-A28 andererseits jeweils um eine neue Auswahl von **D1** handelt.

Eine neue Auswahl kann jedoch nur dann als erfinderisch angesehen werden, wenn sich die beanspruchten Verbindungen gegenüber den strukturell jeweils ähnlichsten Verbindungen aus **D1** (für die genannte Erfindung (1): die vorliegende Verbindung A2 im Vergleich zu Beispiel 201 aus **D1**; für die genannte Erfindung (2): die vorliegende Verbindung A3 im Vergleich zu Beispiel 12 aus **D1**) durch eine unerwartete Wirkung oder Eigenschaft auszeichnen, die für die technische Anwendung relevant ist. Eine solche unerwartete Eigenschaft ist gegenwärtig jedoch nicht ersichtlich, sodass die Ansprüche 1-21 (sofern sie sich auf neue Gegenstände beziehen) nicht das Kriterium der erfinderischen Tätigkeit erfüllen.

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Entgegen Regel 5.1(a)(ii) PCT ist in der Beschreibung weder der in **D1** offenbarte Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

- 1 Die Ansprüche 1-3, 6, 15-16 und 21 beziehen sich auf spezifische Verbindungen, deren Strukturen im Anspruch 1 abgebildet sind, sowie pharmazeutisch verwendbare Derivate davon. Die Ansprüche umfassen somit Verbindungen, nämlich pharmazeutisch verwendbare Derivate, deren Struktur sich von den im Anspruch 1 abgebildeten Strukturen unterscheidet. Die Ansprüche machen jedoch keinerlei klare Angabe zur Struktur solcher pharmazeutisch verwendbarer Derivate. Weder aus der Beschreibung noch aus den Ansprüchen geht klar hervor welche Strukturelemente der im Anspruch 1 abgebildeten Formeln in den pharmazeutisch verwendbaren Derivaten notwendigerweise vorhanden sein müssen, und welche variiert werden können. Infolgedessen ist der Schutzzumfang der genannten Ansprüche entgegen den Erfordernissen von Artikel 6 PCT unklar.
- 2 Die Ansprüche 3-6 und 14-15 genügen nicht den Erfordernissen von Artikel 6 PCT, weil die therapeutische Anwendung lediglich funktionell durch einen Wirkme-

chanismus definiert ist und keine praktische Anwendung in Form einer definierten, tatsächlichen Behandlung einer Krankheit erlaubt. Dieser Einwand könnte dadurch ausgeräumt werden, dass eine Liste der in der Anmeldung genannten Krankheiten in die Ansprüche aufgenommen wird.

- 3 Der Nebensatz "bei dem ein Kontrollpunkt-Weg mutiert oder hochreguliert ist" im Anspruch 9 hat keine klare Bedeutung (Artikel 6 PCT). Es ist daher nicht ersichtlich welche Krebsarten im Anspruch 9 tatsächlich gemeint sind.