

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-070741-00003-0000

Fecha: 2009-09-09 15:24:29 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 25

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente N°. 09-070.041

Solicitud de Patente de Invención "FORMULACIONES DE DOSIS
UNITARIA Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS
CON UN INHIBIDOR ORAL DEL FACTOR XA"

Solicitante: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC

Nuestra Re: P2009/000128

RESPUESTA AL OFICIO N° 8158 NOTIFICADO

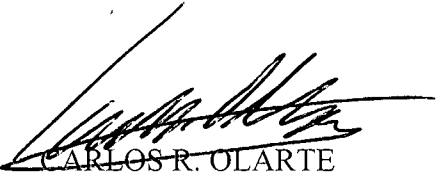
POR FIJACION EN LISTA No. 216, DE FECHA 17 DE JULIO DE 2009,

(EXAMEN DE FORMA)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar respuesta al auto emanado de ese Despacho dentro del término legal previsto en el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo en los siguientes términos:

1. En respuesta a la única observación del Examinador me permito adjuntar un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde han sido eliminadas las reivindicaciones 1-14 y se renumeraron las restantes. Se adicionaron las nuevas Reivindicaciones 20 y 21, las constituyen modalidades limitadas de la materia reclamada inicialmente, para tal efecto adjunto la tasa correspondiente a dicha modificación.
2. Adicionalmente adjunto recibo por valor de \$150.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente a 6 reivindicaciones adicionales, según la Resolución No. 55819 del 26 de Diciembre de 2008, para que se tenga en cuenta en el presente trámite.
3. Solicito al Despacho sea tenido en cuenta el nuevo pliego de Reivindicaciones en el presente trámite.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. N°. 79.782.746 de Bogotá
T.P. 79.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado
Tasa de Modificación (\$111.000)
Tasa de 6 Reivindicaciones adicionales (\$150.000)

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-070741- -00003-0000

Fecha: 2009-09-09 15:24:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 67,033
FECHA : SEPTIEMBRE 9 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	33886425	08/09/2009	5,498,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

1: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

252

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-070741- -00003-0000

Fecha: 2009-09-09 15:24:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 25

NIT : 800176087

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 67,031
FECHA : SEPTIEMBRE 9 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	33886425	08/09/2009	5,498,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL :
			\$ 150,000.00

MONTO: CIENTO CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

S

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(MODIFICACIONES VOLUNTARIAS)

1. Una formulación de dosis unitaria que comprende una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad inhibidora de la coagulación del compuesto inhibidor del factor Xa de Fórmula I:

A- Q- D- E- G- J- X

en donde:

A se selecciona a partir de:

- (a) C₁- C₆- alquilo;
- (b) C₃- C₈- Cicloalquilo;
- (c) N(R¹R²) , N(R¹,R²) - C(=NR³) - , N(R¹,R²) - C(=NR³) - N(R⁴) - , R¹- C(=NR³) - , R¹- C(=NR³) - N(R⁴) - ;
- (d) fenilo, el cual es independientemente sustituido por 0- 2 sustituyentes R;
- (e) naftilo, el cual es independientemente sustituido por 0- 2 sustituyentes R;

y

un sistema anular monocíclico o heterocíclico bicíclico fusionado que tiene entre 5 y 10 átomos cíclicos, en donde 1- 4 átomos cíclicos del sistema anular son seleccionados a partir de N, O y S, y en donde el sistema anular se puede sustituir con 0- 2 sustituyentes R;

R se selecciona a partir de: del grupo H, halo, - CN, - CO₂R¹, - C(=O) - N(R¹, R²) , - (CH_{2m}- CO₂R¹, - (CH₂)_m- C(=O) - N(R¹, R²) , - NO₂, - SO₂N(R¹, R²) , - SO₂R¹, - (CH₂)_mNR¹R², - (CH₂)_m- C(=NR³) - R¹, - (CH₂)_m- C(=NR³) - N(R¹,R²) , - (CH₂)_m- N(R⁴) - C(=NR³) - N(R¹,R²) , - (CH₂)_mNR¹anexado a un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros conteniendo entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, - C₁- 4alquilo, - C₂- 6alqueno, - C₂- 6alquino, - C₃- 8cicloalquilo, - C₀- 4alqueno- C₃- 8cicloalquilo, - CF₃, - O, y un sistema heterocíclico de 5- 6 miembros conteniendo entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, en donde entre 1 y 4 átomos de hidrógeno sobre el sistema heterocíclico se pueden reemplazar independientemente por un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de halo, - C₁- C₄- alquilo, - C₁-

25h

6

4alquil- CN, - C₂₋₆alquenilo, - C₂₋₆alquinilo, - C₃₋₈cicloalquilo, - C₀₋₄alquilen- C₃₋₈cicloalquilo y - NO₂;

m es un entero de 0- 2;

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de:

H, - OR⁵, - N(- R⁵, - R⁶) , - C₁₋₄alquilo, - C₂₋₆alquenilo, - C₂₋₆alquinilo, - C₃₋₈Cicloalquilo, - C₀₋₄alquilen- C₃₋₈Cicloalquilo, - C₀₋₄alquilfenilo y - C₀₋₄alquilnaftilo, en donde entre 1 y 4 átomos de hidrógeno sobre los átomos cíclicos de los grupos fenilo y naftilo pueden ser independientemente reemplazados por un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de halo, - C₁₋₄alquilo, - C₂₋₆alquenilo, - C₂₋₆alquinilo, - C₃₋₈Cicloalquilo, - C₀₋₄alquilen- C₃₋₈Cicloalquilo, - CN, y - NO₂; o R¹ y R², o R² y R³ tomados juntos pueden formar un cicloalquilo de 3- 8 miembros o un sistema anular heterocíclico, en donde el sistema anular heterocíclico puede tener entre 3 y 10 átomos cíclicos, con 1 a 2 anillos en el sistema anular y contienen entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, en donde entre 1 y 4 átomos de hidrógeno sobre el sistema anular heterocíclico se pueden independientemente reemplazar por un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de halo, C₁₋₄alquilo, - CN, - C₂₋₆alquenilo, - C₂₋₆alquinilo, - C₃₋₈Cicloalquilo, - C₀₋₄alquilen- C₃₋₈Cicloalquilo y - NO₂;

R⁵ y R⁶ son independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de:

H, - C₁₋₄alquilo, - C₂₋₆alquenilo, - C₂₋₆alquinilo, - C₃₋₈Cicloalquilo, - C₀₋₄alquilen- C₃₋₈Cicloalquilo, - C₀₋₄alquilen- fenil y - C₀₋₄alquilen- naftilo, en donde entre 1 y 4 átomos de hidrógeno sobre los átomos cíclicos de las fracciones de fenilo y naftilo se pueden independientemente reemplazar por un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de halo, - C₁₋₄alquilo, - C₂₋₆alquenilo, - C₂₋₆alquinilo, - C₃₋₈Cicloalquilo, - C₀₋₄alquilen- C₃₋₈Cicloalquilo, - CN, y - NO₂; o R⁵ y R⁶ tomados juntos pueden formar un cicloalquilo de 3- 8 miembros o un sistema anular heterocíclico, en donde el sistema anular heterocíclico puede tener entre 3 y 10 átomos cíclicos, con 1 a 2 anillos en el sistema anular y contienen entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, en donde entre 1 y 4 átomos de hidrógeno sobre el sistema anular heterocíclico se pueden independientemente reemplazar por un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de halo, - C₁₋₄alquilo, - CN, - C₂₋₆alquenilo, - C₂₋₆alquinilo, - C₃₋₈Cicloalquilo, - C₀₋₄alquilen- C₃₋₈Cicloalquilo y - NO₂;

255

Q es un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de: un enlace directo, - CH₂-, - C(=O)-, - O-, - N(R⁷)-, - N(R⁷)CH₂-, - CH₂N(R⁷)-, - C(=NR⁷)-, - C(=O)-N(R⁷)-, - N(R⁷)-C(=O)-, - S-, - SO-, - SO₂-, - SO₂-N(R⁷)- y - N(R⁷)-SO₂-;

R⁷ se selecciona a partir de H-, C₁₋₄alquilo-, C₂₋₆alquenilo-, C₂₋₆alquinilo-, C₃₋₈Cicloalquilo-, C₀₋₄alquilenilo-, C₃₋₈Cicloalquilo-, C₀₋₄alquilenilo-fenil y - C₀₋₄alquilenilo-naftilo, en donde entre 1 y 4 átomos de hidrógeno sobre los átomos cíclicos de las fracciones de fenilo y naftilo se pueden independientemente reemplazar por un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de halo-, C₁₋₄alquilo-, C₂₋₆alquenilo-, C₂₋₆alquinilo-, C₃₋₈Cicloalquilo-, C₀₋₄alquilenilo-, C₃₋₈cicloalquilo-, CN, y - NO₂;

D es un enlace directo o es un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de:

(a) fenilo, el cual es independientemente sustituido por 0- 2 Sustituyentes R^{1a};

(b) naftilo, el cual es independientemente sustituido por 0- 2 Sustituyentes R^{1a}; y

(c) un sistema anular monocíclico o heterocíclico bicíclico fusionado que tiene entre 5 y 10 átomos cíclicos, en donde 1- 4 átomos cíclicos del sistema anular son seleccionados a partir de N, O y S, y en donde el sistema anular se puede sustituir desde 0- 2 sustituyentes R^{1a};

R^{1a} se selecciona a partir de: halo-, C₁₋₄alquilo-, C₂₋₆alquenilo-, C₂₋₆alquinilo-, C₃₋₈Cicloalquilo-, C₀₋₄alquilenilo-, C₃₋₈Cicloalquilo-, CN-, NO₂-, (CH₂)_nNR^{2a}R^{3a}-, (CH₂)_nC₀2R^{2a}-, (CH₂)_nCONR^{2a}R^{3a}-, SO₂NR^{2a}R^{3a}-, SO₂R^{2a}-, CF₃-, OR^{2a}-, y un sistema heterocíclico aromático de 5- 6 miembros conteniendo entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, en donde entre 1 y 4 átomos de hidrógeno sobre el sistema heterocíclico aromático se pueden independientemente reemplazar por un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de halo-, C₁₋₄alquilo-, C₂₋₆alquenilo-, C₂₋₆alquinilo-, C₃₋₈Cicloalquilo-, C₀₋₄alquilenilo-, C₃₋₈Cicloalquilo-, CN y - NO₂;

R^{2a} y R^{3a} son independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de:

8

H, - C₁₋₄alquilo, - C₂₋₆alquenilo, - C₂₋₆alquinilo, - C₃₋₈Cicloalquilo, - C₀₋₄alquilenos - C₃₋₈Cicloalquilo, - C₀₋₄alquilenos - fenilo y - C₀₋₄alquilenos - naftilo, en donde entre 1 y 4 átomos de hidrógeno sobre los átomos cíclicos de las fracciones de fenilo y naftilo se pueden independientemente reemplazar por un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de halo, - C₁₋₄alquilo, - C₂₋₆alquenilo, - C₂₋₆alquinilo, - C₃₋₈Cicloalquilo, - C₀₋₄alquilenos - C₃₋₈Cicloalquilo, - CN y - NO₂;

n es un entero de 0- 2;

E es un enlace directo o un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de:

- C₁₋₂- alquilenos, - O-, - S-, - SO-, - SO₂-, - C₀₋₁- alquilenos - C(=O), - C₀₋₁- alquilenos - C(=O) - N(- R⁸) - C₀₋₁- alquilenos, - C₀₋₁- alquilenos - N(- R⁸) - C(=O) - C₀₋₁- alquilenos, - N(- R⁸) - C(=O) - N(- R⁸) - y - C₀₋₁- alquilenos - N(- R⁸) - ;

R⁸ es un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de: H, - C₁₋₄- alquilo; - C₀₋₄-alquilenos - arilo; - C₀₋₄- alquilenos - heteroarilo; - C₁₋₄- alquilenos - C(=O) - OH, - C₁₋₄- alquilenos - C(=O) - O- C₁₋₄- alquilo, y - C₁₋₄- alquilenos - C(=O) - N(- R^{2b}, - R^{3b}) ;

R^{2b} y R^{3b} son cada uno un miembro independientemente seleccionados a partir del grupo que consta del grupo H, - C₁₋₄- alquilo, - C₀₋₄- alquilenos - arilo; - C₀₋₄- alquilenos - heterocíclico, y R^{2b} y R^{3b} junto con el átomo N al cual están fijados pueden formar un anillo heterocíclico de 5- 8 miembros conteniendo 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir con 0- 2 grupos R^{1c};

R^{1c} es un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de: halo; - C₁₋₄- alquilo; - CN; - NO₂; - C(=O) - N(- R^{2c}, - R^{3c}) ; - C(=O) - OR^{2c}; - (CH₂)_q- N(- R^{2c}, - R^{3c}) ; - SO₂- N(- R^{2c}, - R^{3c}) ; - SO₂R^{2c}; - CF₃; y - (CH₂)_q- OR^{2c};

R^{2c} y R^{3c} son cada uno independientemente un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de: H; - C₁₋₄- alquilo; y - C₁₋₄- alquilenos - arilo;

q es un entero de 0- 2;

G es un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de:

(a) C₂- alquenal o C₃₋₈- Cicloalquenal, en donde los puntos de fijación de alquenal y cicloalquenal son los átomos de carbono de alquenal y en donde el - C₂- alquenal o - C₃₋₈- Cicloalquenal son sustituidos por 0- 4 grupos R^{1d};

257

9

(b) un grupo fenilo en donde los átomos de carbono cíclico del grupo fenileno son sustituidos por 0- 4 grupos R^{1d} ;

(c) un sistema anular heterocíclico de 3-8 miembros conteniendo 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, en donde 0- 2 átomos cíclicos del anillo heterocíclico se pueden sustituir por 0- 4 grupos R^{1d} ; y,

(d) un sistema anular bicíclico heterocíclico fusionado de 8- 10 miembros, conteniendo 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, en donde 0- 2 átomos cíclicos del sistema anular bicíclico fusionado se puede sustituir con 0- 4 grupos R^{1d} ;

R^{1d} es un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de: H, halo; C_{1-6} -alquilo, arilo, - CN; - NO_2 ; - $(CH_2)_{0-6}$ - $NR^{2d}R^{3d}$; - $SO_2NR^{2d}R^{3d}$; - SO_2R^{2d} ; - CF_3 ; - $(CH_2)_{0-6}$ - OR^{2d} ; - O- $(CH_2)_{1-6}OR^{2d}$; - O- $(CH_2)_{1-6}$ - $C(=O)$ - O- R^{2d} ; - O- $(CH_2)_{1-6}$ - $C(=O)$ - $N(R^{2d},R^{3d})$; - $N(R^{5a})$ - $(CH_2)_{1-6}$ - OR^{2d} ; - $N(R^{5a})$ - $(CH_2)_{1-6}$ - $N(R^{2d},R^{3d})$; - $C(=O)$ - $N(R^{2d},R^{3d})$; - $N(R^{5a})$ - $(CH_2)_{1-6}$ - $C(=O)$ - $N(R^{2d},R^{3d})$; - $N(- (CH_2)_{1-6}- OR^{2d})_2$; - $N(R^{5a})$ - $(CH_2)_{1-6}$ - OR^{2d} ; - $N(R^{5a})$ - $C(=O)$ - R^{2d} ; - $N(R^{5a})$ - SO_2 - R^{2d} ; - $(CH_2)_{0-6}$ - $C(=O)$ - O- R^{2d} ; - $(CH_2)_{0-6}$ - $C(=O)$ - $N(R^{2d},R^{3d})$; - $(CH_2)_{0-6}$ - $C(=NR^{2d})$ - $N(R^{3d},R^{4d})$; - $(CH_2)_{0-6}$ - $N(R^{5a})$ - $C(=NR^{2d})$ - $N(R^{3d},R^{4d})$; un anillo heterocíclico - $(CH_2)_{0-6}$ - $N(R^{3d})$ C de 5- 6 miembros conteniendo 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, y un anillo heterocíclico - $(CH_2)_{0-6}$ de 5- 6 miembros conteniendo 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S;

R^{5a} , R^{2d} , R^{3d} y R^{4d} son cada uno independientemente un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de: H, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquilarilo, - CN; - NO_2 ; arilo carbocíclico, - CN; - NO_2 ; o R^{2d} y R^{3d} tomados junto con los átomos N a los cuales están independientemente fijados forman un anillo heterocíclico de 5- 7 miembros; o R^{3d} y R^{4d} tomados junto con el átomo N al cual están fijados forman un anillo heterocíclico de 5- 8 miembros conteniendo 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S;

J es un enlace directo o es un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de:

- $N(- R^9) - C(=O) -$; - $C(=O) - N(- R^9) -$; - O-; - S-; - SO-; - SO_2- ; - CH_2- ; - $N(- R^9) -$; y - $N(- R^9) - SO_2-$;

R^9 es un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de: H; - C_{1-4} -alquilo; - C_{0-4} -alquil- arilo carbocíclico; - $(CH_2)_{0-4}$ - anillo heterocíclico de 5- 6

288

10

miembros conteniendo 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; - (CH₂)₁₋₆- C(=O) - O- C₁₋₄- alquilo; y - (CH₂)₁₋₆- C(=O) - N(R^{6a}, R^{6b}) ;

R^{6a} y R^{6b} son cada uno un miembro independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de: H y - C₁₋₆- alquilo;

X es un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de:

- (a) fenilo sustituido con 0- 3 grupos R^{le};
- (b) naftilo sustituido con 0- 3 grupos R^{le} y
- (c) un sistema anular heterocíclico aromático de 6 miembros conteniendo 1- 3 átomos N y con 0- 3 átomos cíclicos sustituidos por 0- 3 grupos R^{le}; y

(d) un sistema anular bicíclico heterocíclico aromático fusionado de 8- 10 miembros conteniendo 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S y 0- 3 átomos cíclicos del sistema anular bicíclico heterocíclico fusionado son sustituidos con 0- 3 grupos R^{le};

R^{le} es un miembro independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de:

halo; CF₃; - C₁₋₄- alquilo; arilo carbocíclico; - C₀₋₂- alquilenos- CN; - O- R^{2e};

- C₀₋₂- alquilenos- C(=O) - O- R^{2e}; - C₀₋₂- alquilenos- C(=O) - N(R^{2e}, R^{3e}) ; - C₀₋₂- alquilenos- NO₂;

- C₀₋₂- alquilenos- N(R^{2e}, R^{3e}) ; - C₀₋₂- alquilenos- SO₂- N(R^{2e}, R^{3e}) ; - C₀₋₂- alquilenos- SO₂- R^{2e};

trihaloalquilo; - O- C₀₋₂- alquilenos- O- R^{2e}; - C₀₋₂- alquilenos- O- R^{2e}; - O- C₁₋₄- alquilenos-

C(=O) - N(R^{2e}, R^{3e}) ; - O- C₁₋₄- alquilenos- C(=O) - O- R^{2e}; - C₀₋₂- alquilenos-

N(R^{2e}) - C(=O) - R^{3e}; - C₀₋₂- alquilenos- N(- R^{2e}) - SO₂- R^{3e}; - CH₂- N(R^{2e}) - C(=O) - R^{3e} ; - CH₂- N(R^{2e}) - SO₂- R^{3e}; - (CH₂)₀₋₆- NR^{2e}R^{3e}; - C(=O) - N(R^{2e}, R^{3e}) ; - N(- (CH₂)₁₋₆- OR^{2e})₂;

- N(R¹⁰) - (CH₂)₁₋₆- OR^{2e}; - N(R¹⁰) - C(=O) - R^{2e}; - N(R¹⁰) - SO₂- R^{2e};

- C(=N(R¹⁰)) - N(R^{2e}, R^{3e}) ; y un anillo heterocíclico - (CH₂)₀₋₆ de 5- 6 miembros conteniendo 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S;

R¹⁰, R^{2e} y R^{3e} son cada uno independientemente un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de: H; - C₁₋₄- alquilo; - C₀₋₂- alquilenos- O- R^{1e}; - C₀₋₂- alquilenos-

254

N(- R^{1g}, - R^{2g}) ; - C₁₋₄- alquilen- arilo carbocíclico; - C₁₋₄- alquilen- heterocíclico; y R¹⁰

y R^{2e}, o R^{2e} y R^{3e} junto con el átomo N al cual están fijados pueden formar un anillo heterocíclico de 5- 8 miembros conteniendo 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S los cuales pueden ser sustituidos por 0- 2 grupos R^{1g};

R^{1g} y R^{2g} son independientemente un miembro seleccionado a partir del grupo de:

H; halo; - C₁₋₄- alquilo, un grupo arilo carbocíclico; un grupo heterocíclico; - CN;
- C(=O) - N(R^{3g}) R^{4g}; - C(=O) - OR^{3g}; - NO₂; - (CH₂)_p- NR^{3g}R^{4g}; - SO₂NR^{3g}R^{4g}; - SO₂R^{3g};
- CF₃; y - (CH₂)_pOR^{3g};

p es un entero de 0- 2; y

R^{3g} y R^{4g} son cada uno independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de: H; C₁₋₄- alquilo y - C₀₋₄- alquilen- arilo carbocíclico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde la cantidad inhibitoria de la coagulación del compuesto inhibidor del factor Xa es una dosis diaria agregada entre 0.01 y 2.0 mg/kg aproximadamente.

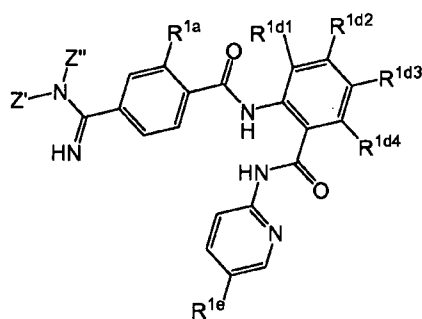
2. Una formulación de dosis unitaria de la Reivindicación 1, en donde la cantidad inhibitoria de la coagulación del compuesto inhibidor del factor Xa es una dosis diaria agregada entre 0.1 y 1.5 mg/kg aproximadamente.

3. Una formulación de dosis unitaria de la Reivindicación 5, en donde la cantidad inhibitoria de la coagulación del compuesto inhibidor del factor Xa es una dosis diaria agregada entre 0.4 y 1.2 mg/kg aproximadamente.

4. Una formulación de dosis unitaria de la Reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto inhibidor del factor Xa es una sal de maleato.

5. Una formulación de dosis unitaria de la Reivindicación 1, en donde el compuesto inhibidor del factor Xa es de la Fórmula IV:

12



IV

en donde:

Z' y Z'' son cada uno independientemente un C_1 - C_6 alquilo el cual es opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo, ácido carboxílico o éster de ácido carboxílico;

R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consta de: H, - F, - Cl, y Br;

R^{1d2} y R^{1d4} son cada uno H;

R^{1d1} y R^{1d3} son cada uno independientemente un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de: H, - Cl, - F, - Br, - OH y - OCH_3 ; y

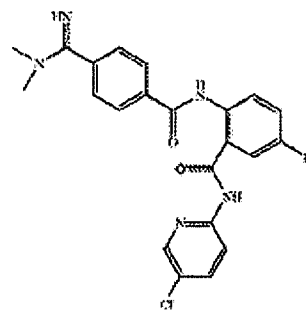
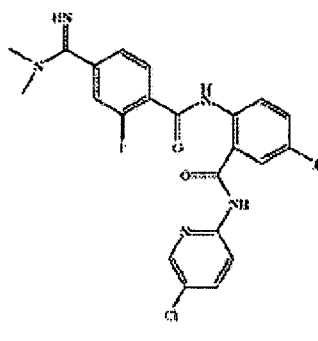
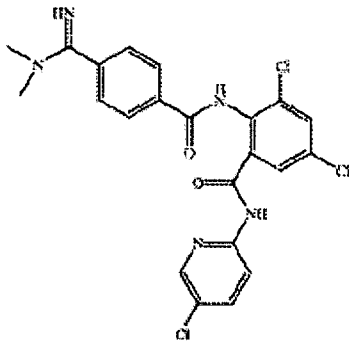
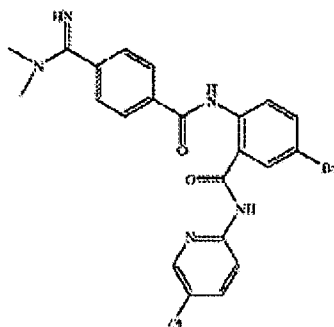
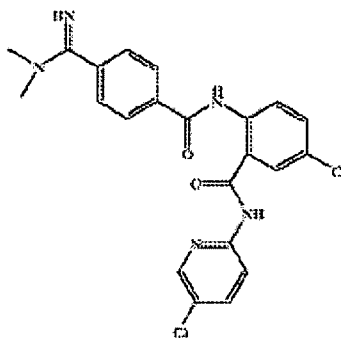
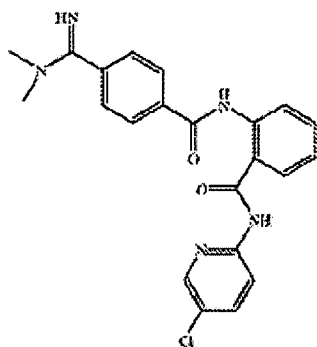
R^{1e} es un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de:

- F, - Cl, - Br, - OH, - CH_3 , y - OCH_3 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

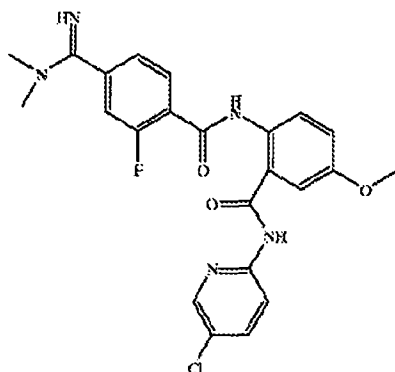
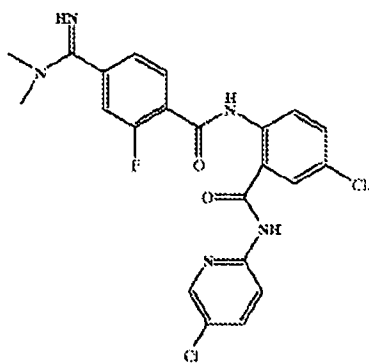
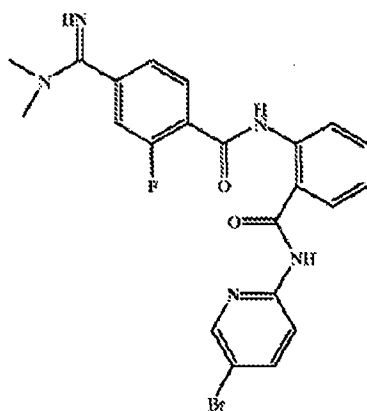
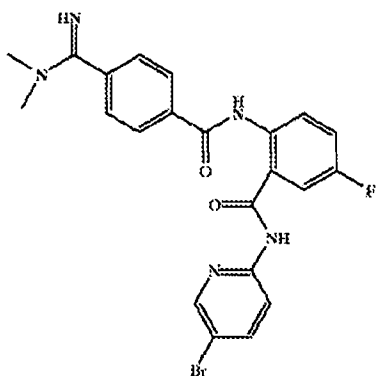
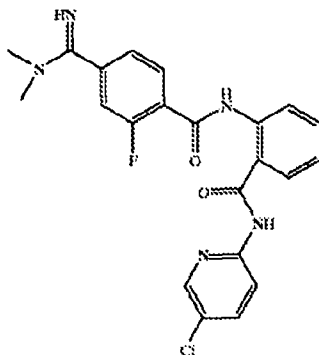
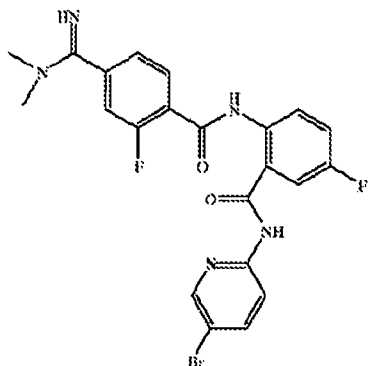
6. Una formulación de dosis unitaria de la Reivindicación 5, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consta de:

261

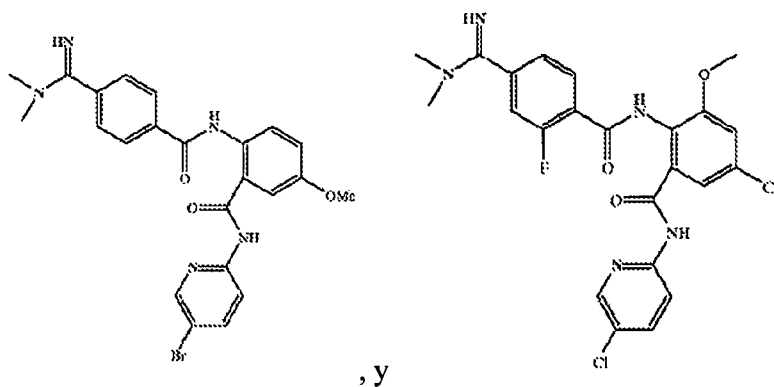
13



VH

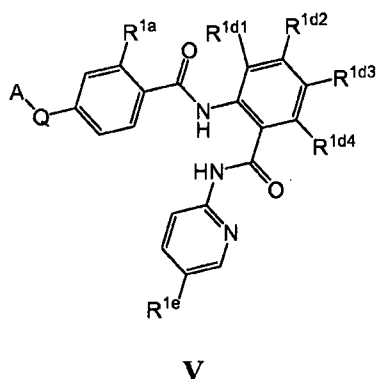


15



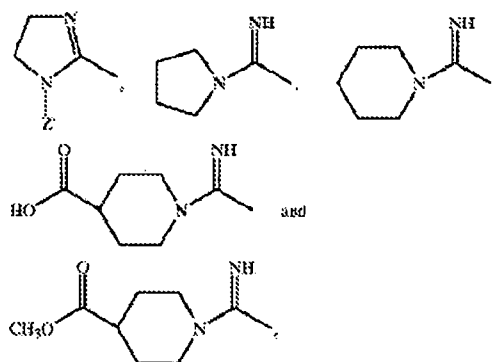
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una formulación de dosis unitaria de la Reivindicación 1, en donde el compuesto inhibidor del factor Xa es de la Fórmula V:



en donde:

A- Q es un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de:



donde Z' es un C1- 6 alquilo el cual es opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo, ácido carboxílico o éster de ácido carboxílico;

R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consta de: H, - F, - Cl, y Br;

26h

16

R^{ld2} y R^{ld4} son cada uno H;

R^{ld1} y R^{ld3} son cada uno independientemente un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de H, - Cl, - F, - Br, - OH y - OCH₃; y

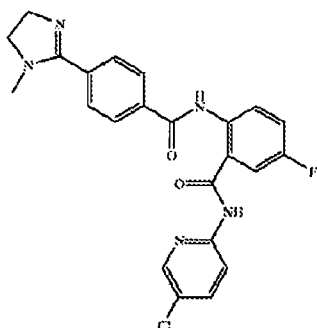
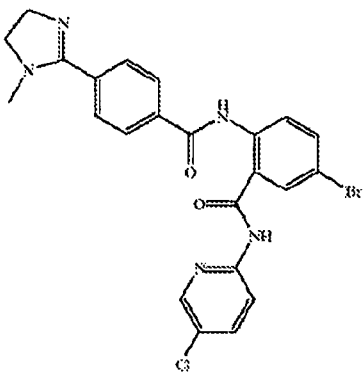
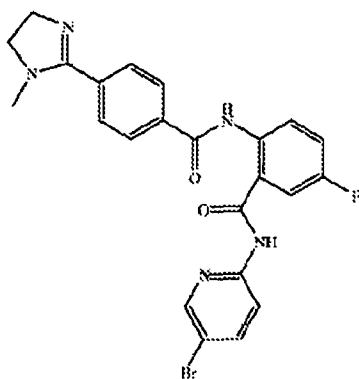
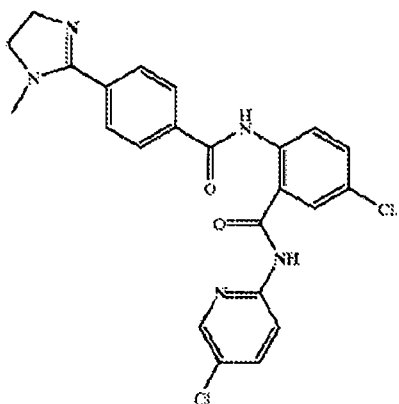
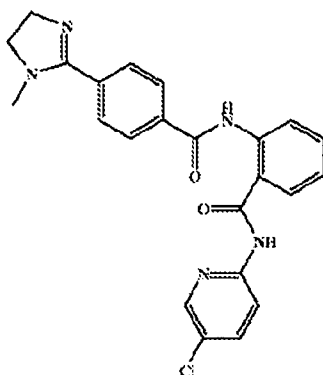
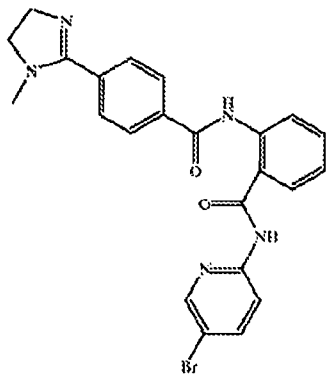
R^{1e} es un miembro seleccionado a partir del grupo que consta de: - F, - Cl, - Br, - OH, - CH₃, y - OCH₃,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

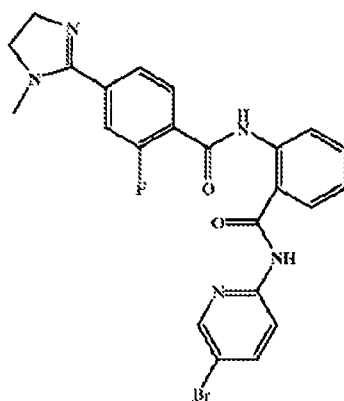
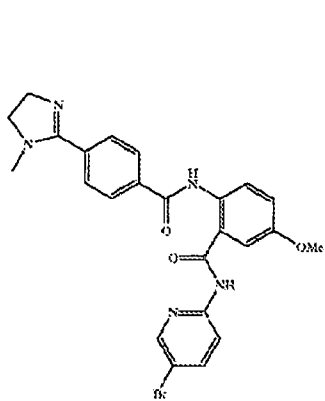
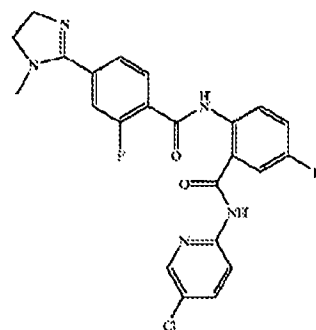
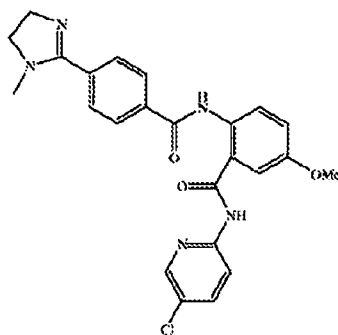
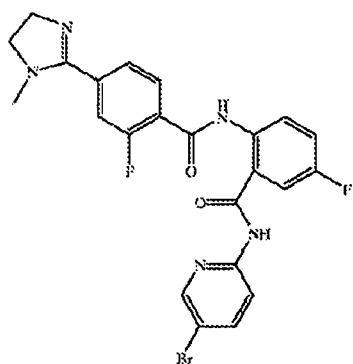
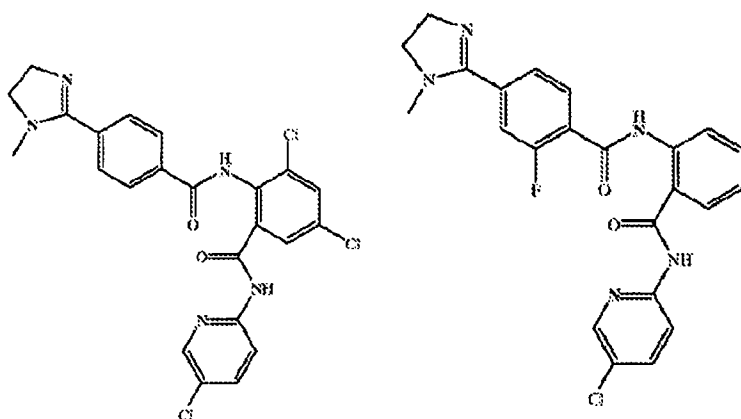
8. Una formulación de dosis unitaria de la Reivindicación 7, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consta de:

265

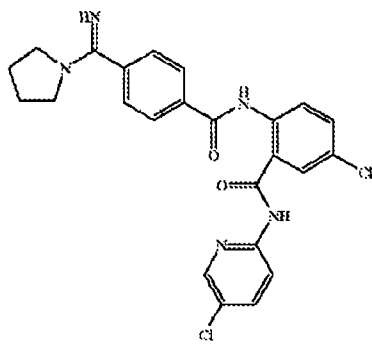
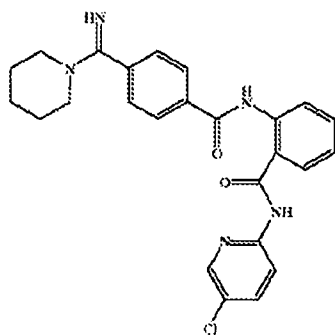
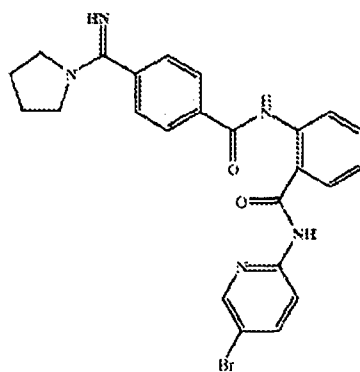
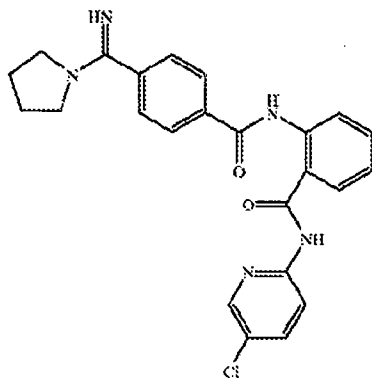
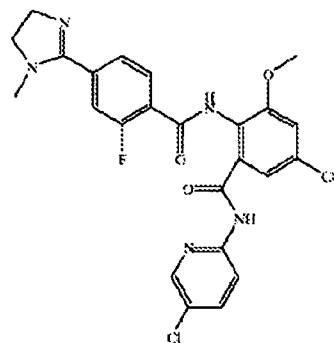
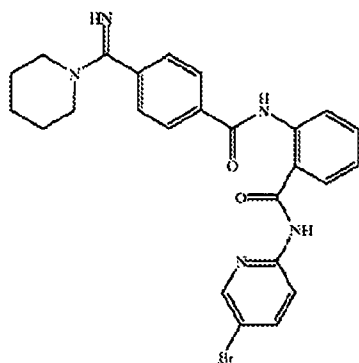
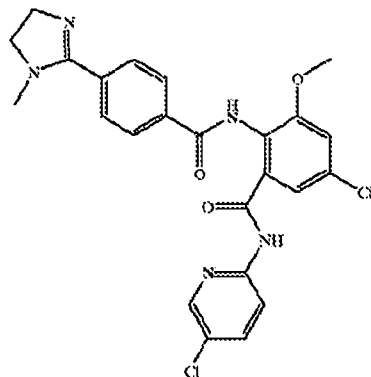
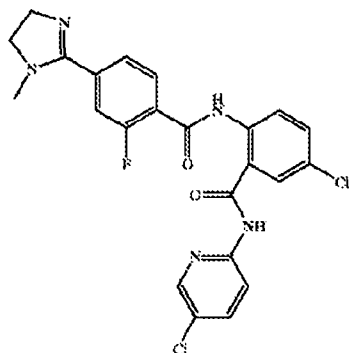
17

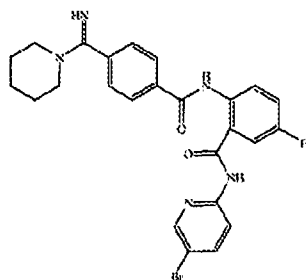
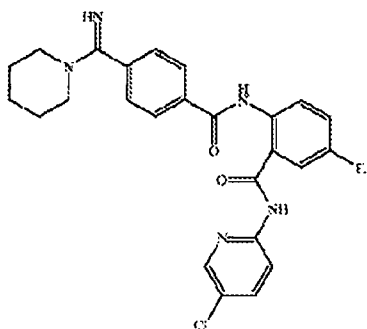
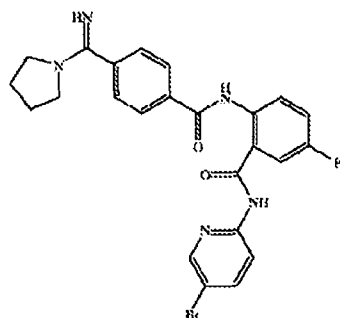
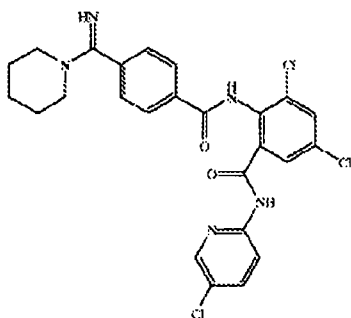
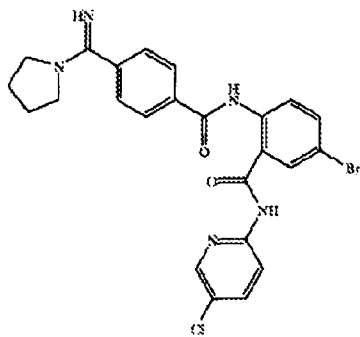
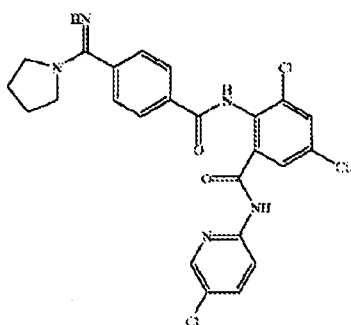
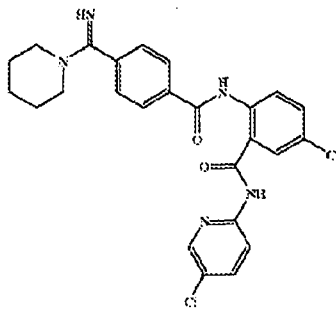
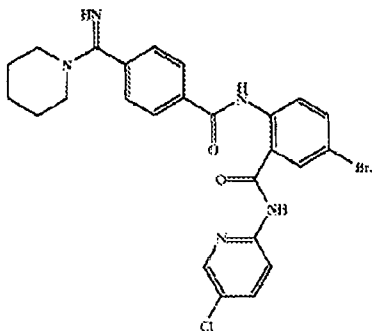


18

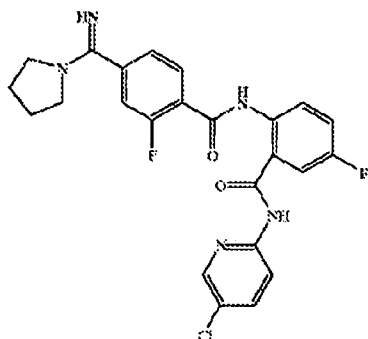
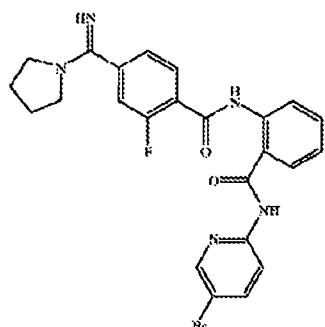
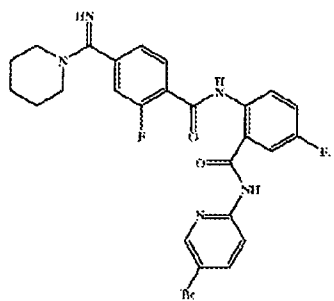
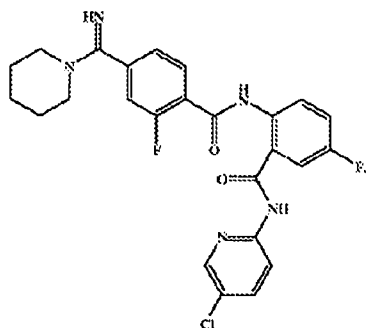
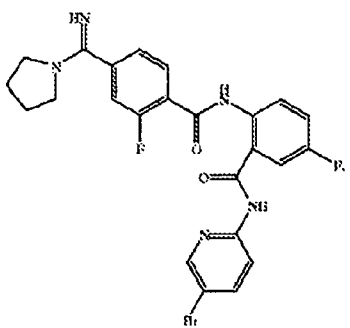
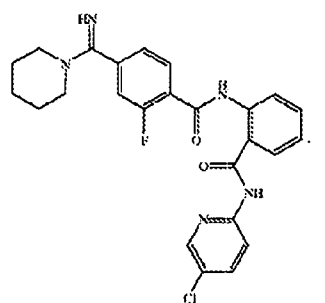
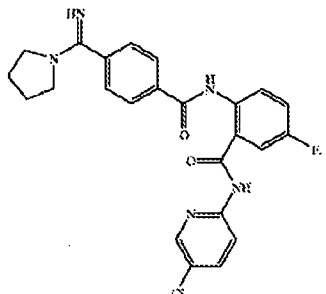
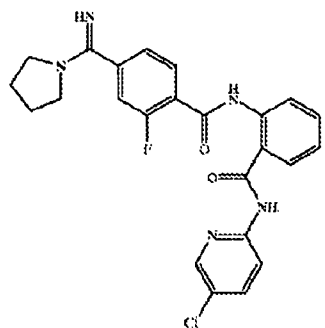


19



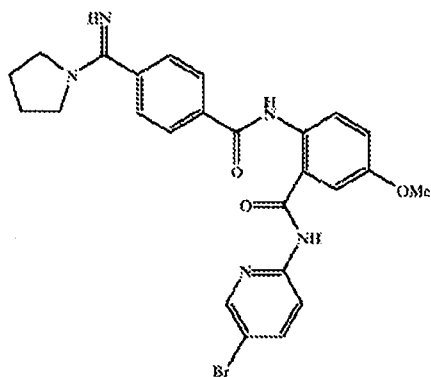
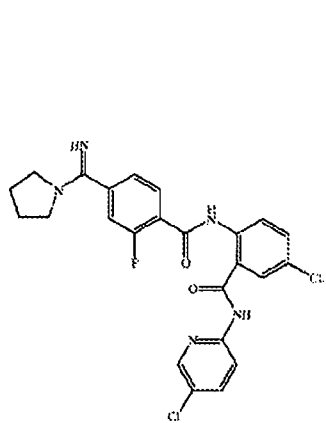
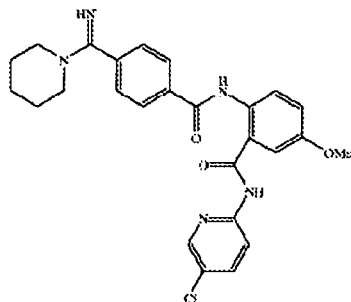
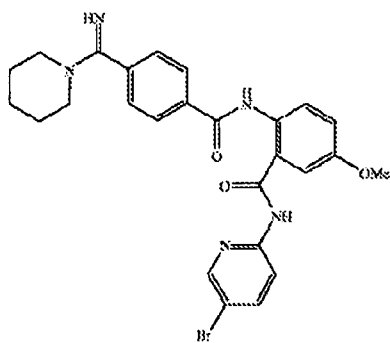
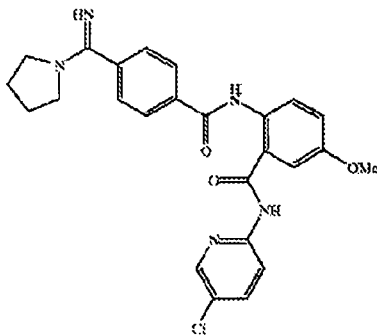
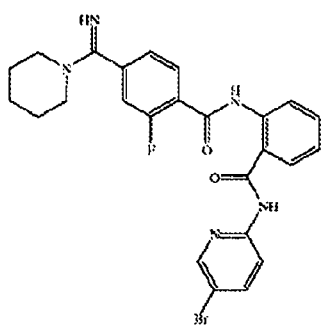


21

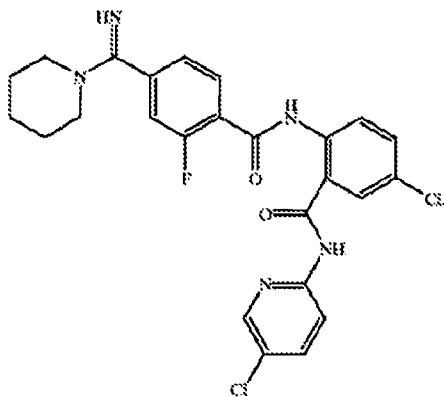


270

92



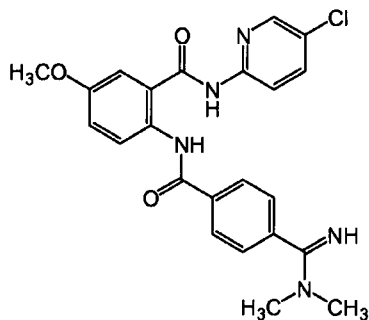
, y



23

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una formulación de dosis unitaria que comprende una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad inhibitoria de la coagulación del compuesto inhibidor del factor Xa II :



II

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la cantidad inhibitoria de la coagulación del compuesto inhibidor del factor Xa es una dosis diaria agregada de entre 0.01 y 2.0 mg/kg aproximadamente.

10. Una formulación de dosis unitaria de la Reivindicación 9, en donde la cantidad inhibitoria de la coagulación del compuesto inhibidor del factor Xa es una dosis diaria agregada de entre 0.1 y 1.5 mg/kg aproximadamente.

11. LA Formulación de acuerdo con las Reivindicaciones 1-10, en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto inhibidor del factor Xa es una sal de maleato.

12. Un ensayo *in vitro* para determinar si un compuesto tiene actividad antitrombótica en vivo que comprende:

(a) introducir un compuesto de prueba en una muestra *in vitro* de sangre entera o plasma que comprende el factor tisular (TF) y un sustrato de trombina detectablemente rotulado para formar una muestra de prueba;

(b) determinar el nivel de actividad de trombina en la muestra de prueba al monitorear la escisión del sustrato de trombina detectablemente rotulado en la muestra de prueba como una función de tiempo;

(c) determinar el nivel de actividad de trombina en una muestra de control al monitorear la escisión del sustrato de trombina detectablemente rotulado en la muestra de control como una función de tiempo, en donde la muestra de control comprende sangre entera o plasma que comprende el factor tisular (TF) y un sustrato de trombina detectablemente rotulado;

(d) comparar el nivel de actividad de trombina en la muestra de prueba y la muestra de control, en donde un nivel inferior de actividad de trombina en la muestra de prueba es una indicación que el compuesto de prueba tiene actividad antitrombótica en vivo.

13. El ensayo de la Reivindicación 12, en donde la muestra de prueba y la muestra de control comprenden sangre entera.

14. El ensayo de la Reivindicación 12, en donde la sangre entera es anticoagulada.

15. El ensayo de la Reivindicación 12, en donde la sangre entera es no anticoagulada.

16. El ensayo de la Reivindicación 12, en donde la muestra de prueba y la muestra de control comprenden plasma.

17. El ensayo de la Reivindicación 16, en donde el plasma es anticoagulado.

18. El ensayo de la Reivindicación 16, en donde el plasma es no anticoagulado.

19. El ensayo de la Reivindicación 12, en donde sustrato de trombina detectablemente rotulado es un Z- Gly- Gly- Arg- AMC.

20. Una formulación de dosis unitaria de la Reivindicación 9, en donde la dosis diaria agregada es de entre 0.43 y 1.2 mg/kg aproximadamente.



21. Una formulación de dosis unitaria de la Reivindicación 20, en donde la dosis diaria agregada es de entre 0.45 y 0.55 mg/kg aproximadamente.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS REIVINDICACIONES

Se eliminaron las Reivindicaciones 1-14, y se renumeraron las restantes. Se adicionaron las nuevas Reivindicaciones 20 y 21, las constituyen modalidades limitadas de la materia reclamada inicialmente.