

**REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 14323

Ref. Expediente N° NC2016/0001010

Señor(a)  
BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY  
notificacionesbm.bogota@bakermckenzie.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

|                                     |                     |                               |   |             |  |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------------------|---|-------------|--|
| Patente de Invención                | PT                  | Patente de Modelo de Utilidad |   |             |  |
| Vía Nacional                        |                     |                               |   |             |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | PCT                 | Capítulo I                    | X | Capítulo II |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/US2015/013654   |                               |   |             |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 30 de enero de 2015 |                               |   |             |  |

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

|                   |                                                                                                                                                                                     |                         |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Descripción       | NC2016/0001010                                                                                                                                                                      | 19 de agosto de 2016    |
| Reivindicaciones: | NC2016/0001010                                                                                                                                                                      | 19 de agosto de 2016    |
| Dibujos:          | NC2016/0001010                                                                                                                                                                      | 29 de diciembre de 2016 |
| Prioridad(es):    | País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/933,942<br>Fecha: 31 de enero de 2014.<br><br>País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/058,293<br>Fecha: 1 de octubre de 2014. |                         |

2. Análisis de la Prioridad

Oficio N° 14323

Ref. Expediente N° NC2016/0001010

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

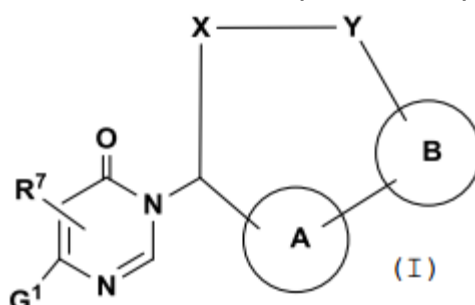
### 3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 15 del capítulo reivindicatorio (Bajo el No. NC2016/0001010, del 29 de diciembre de 2016).

Título de la solicitud: “MACROCICLOS CON GRUPOS P2’ HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XIA”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos macrocíclicos y análogos de estos, que son inhibidores del factor Xla o inhibidores duales del factor Xla y de la calicreína plasmática.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 471/08, C07D 487/08, A61K 31/529, A61P 7/00.

### 4. De la solicitud de patente

#### Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque es demasiado general y no involucra todas las características técnicas esenciales de los compuestos de la invención. Se requiere hacer la corrección necesaria.

#### Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

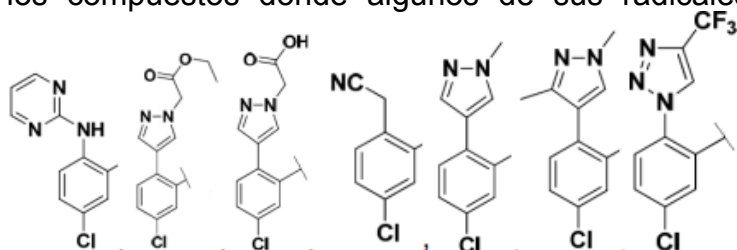
La reivindicación 1 no es concisa, cuando emplea las siguientes definiciones ambiguas, generales e imprecisas: “el anillo A se selecciona independientemente de un anillo de 6 miembros y un heterociclilo de 5 a 6 miembros”, “el anillo B es un heterociclilo de 5 a 10 miembros”, “G1 se selecciona independientemente de C3-10

Oficio N° 14323

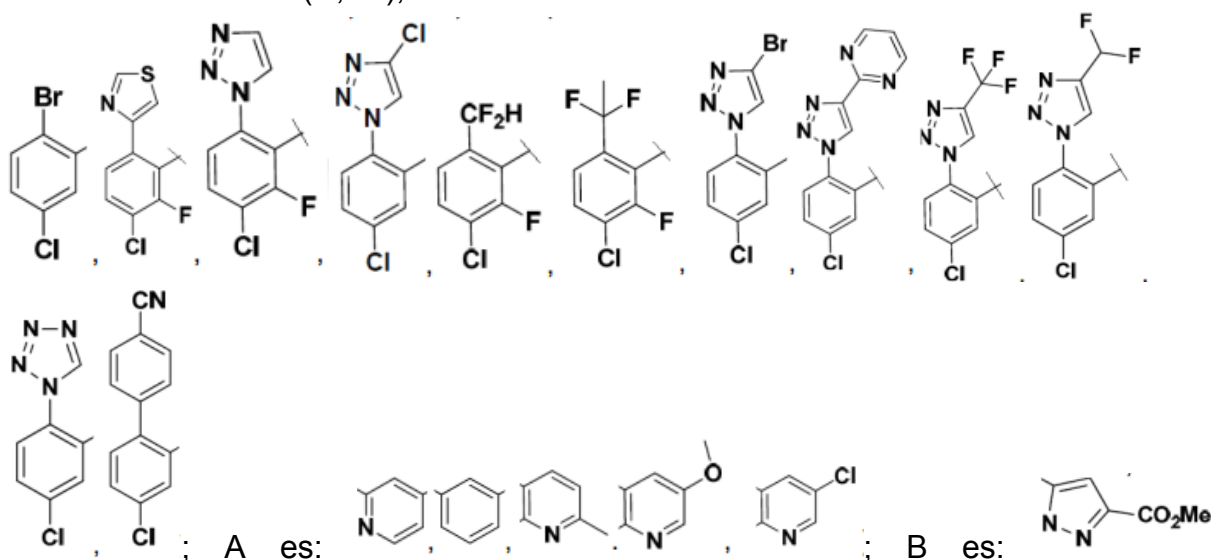
Ref. Expediente N° NC2016/0001010

carbociclilo y heterociclilo de 5 a 10 miembros”, “R3 se selecciona independientemente de...  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros”, “R3c se selecciona independientemente de...  $-(CH_2)_n$ heterociclilo de 4 a 10 miembros”, “R4 se selecciona independientemente de... arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros”, “R5 se selecciona independientemente de...  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros”, “R6 se selecciona independientemente de...  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, y  $-O$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros”, “R8 se selecciona independientemente de aminoalquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, carboxil éster, amida, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, arilamino, heteroarilamino, arilalquilcarbonilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfonamida  $-(CH_2)_n$ -arilo,  $-(CH_2)_n$ -C3-6 cicloalquilo y  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 12 miembros”, “de manera alternativa, dos grupos R8 adyacentes se toman juntos para formar un anillo heterocíclico”, “R10 se selecciona independientemente de... arilo (opcionalmente sustituido con R11),  $-(CH_2)_n$ -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R11)”, “R12, en cada caso, se selecciona independientemente de... heterociclilo, o R12 y R12, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido”, con las cuales se podrían presentar múltiples opciones de diferentes compuestos por todas esas sustituciones, que no encuentran soporte en el capítulo descriptivo. Se requiere mencionar en todos los casos tanto el número de átomos como de heteroátomos que conforman dichas sustituciones y señalar el tipo de heteroátomos en los casos que los involucre y también el número preciso de dichos heteroátomos.

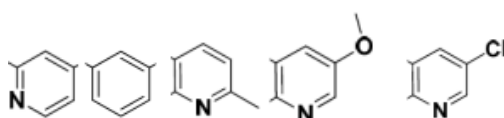
Adicionalmente, y tal como se mencionó en el examen de fondo, en las realizaciones preferidas hacen referencia, a los compuestos donde algunos de sus radicales



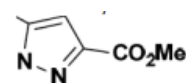
sustentados son R7 (H, Cl); G1:



A es:

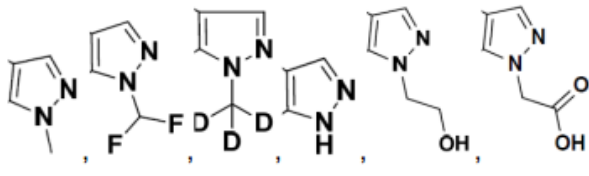


B es:



Oficio N° 14323

Ref. Expediente N° NC2016/0001010



X(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)); Y(-NHC(=O)). Por lo anterior se requiere realizar las aclaraciones y concisiones necesarias.

Lo anterior aplica para las reivindicaciones dependientes 2 a 14 en donde se mencionan también sustituciones de manera general, como las que se señaló.

### 5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de patente de prioridad: 31 de enero de 2014, y se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento    | Título                                                             | Fecha de Presentación |
|------|--------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1   | WO2013022814 | “CYCLIC P1 LINKERS AS FACTOR XIA INHIBITORS”                       | 14/Febrero/2013       |
| D2   | WO2013093484 | “Pyridinone and pyrimidinone derivatives as factor xia inhibitors” | 27/Junio/2013         |

El documento D1<sup>1</sup> divulga (resumen) compuestos de Fórmula (Ia), inhibidores selectivos del factor Xla o inhibidores duales de FXla y calicreína plasmática. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para tratar trastornos tromboembólicos y / o inflamatorios usando los mismos.

El documento D2<sup>2</sup> divulga (resumen) compuestos de la fórmula general (I), sus sales y N- óxidos, y sus solvatos, que son inhibidores del Factor Xla, de modo que son útiles en la prevención y / o terapia de enfermedades tromboembólicas.

### 6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

#### Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “*Compuesto de la Fórmula (I):*” ver definiciones en el capítulo reivindicatorio (Bajo el No. NC2016/0001010, del 29 de diciembre de 2016).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

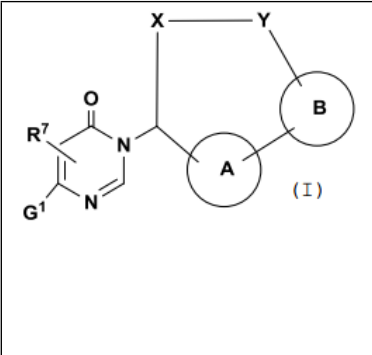
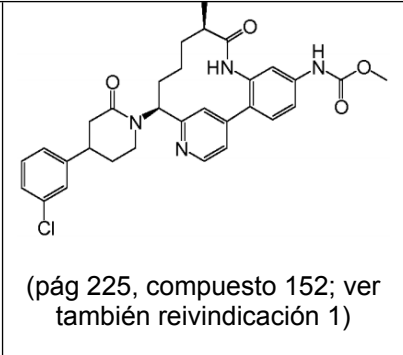
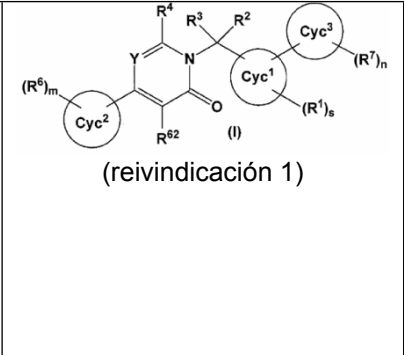
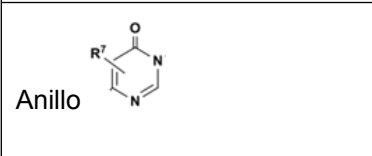
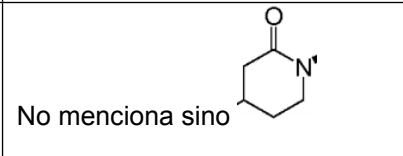
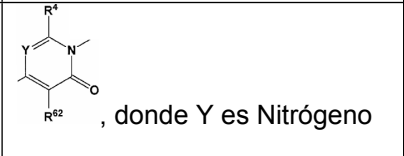
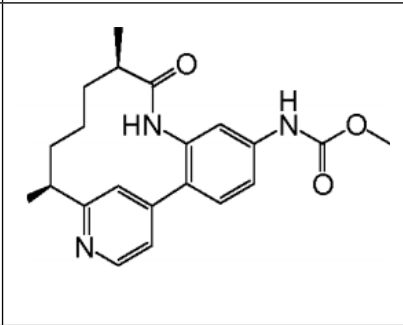
| Características esenciales | D1 | D2 |
|----------------------------|----|----|
|----------------------------|----|----|

<sup>1</sup>URL:[https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2013022814A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20130214&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2013022814A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20130214&DB=&locale=en_EP)

<sup>2</sup>URL:[https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2013093484A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20130627&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2013093484A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20130627&DB=&locale=en_EP)

Oficio N° 14323

Ref. Expediente N° NC2016/0001010

|                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  |  <p>(pág 225, compuesto 152; ver también reivindicación 1)</p> |  <p>(reivindicación 1)</p>                                                                |
| <p>G<sup>1</sup> es C<sub>3-10</sub> carbociclilo sustituido con un R<sup>8</sup>, donde R<sup>8</sup> es halógeno</p>                                            |                                                                | <p>Cyc<sup>2</sup> es cicloalquilo C3-C8 sustituido con un R<sup>6</sup> que es halógeno.</p>                                                                               |
| <p>Anillo</p>                                                                   | <p>No menciona sino</p>                                       |  <p>, donde Y es Nitrógeno</p>                                                           |
| <p>X es C4-8 alquilenos;<br/>Y es -C(=O)NH-;<br/>B es un heterociclilo de 5 a 10 miembros;<br/>A es arilo de 6 miembros y un heterociclilo de 5 a 6 miembros.</p> |                                                              | <p>No menciona el mismo anillo pero sugiere en la posición del anillo B que puede estar un:</p> <p>Cyc<sup>3</sup>: heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros</p> |

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de Fórmula (Ia), inhibidores selectivos del factor Xla o inhibidores duales de FXIa y calicreína plasmática. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para tratar trastornos tromboembólicos y / o inflamatorios usando los mismos.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en el tipo de anillo central del núcleo que presenta dos átomos de nitrógeno y en el tipo de anillo en la posición B.

El efecto que logra esta característica es que se obtienen compuestos macrocíclicos y análogos de estos, que son inhibidores del factor Xla o inhibidores duales del factor Xla y de la calicreína plasmática.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar compuestos macrocíclicos inhibidores del factor Xla, con las sustituciones propuestas?

Por su parte, el documento D2 ya revelaba compuestos de la fórmula general (I), sus sales y N- óxidos, y sus solvatos, que son inhibidores del Factor Xla, de modo que son útiles en la prevención y / o terapia de enfermedades tromboembólicas. Tales compuestos también enseñaban el tipo de anillo central con dos heteroátomos de nitrógeno y en la posición de Cyc<sup>3</sup> enseñan que pueden ser heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

Oficio N° 14323

Ref. Expediente N° NC2016/0001010

Lo anterior es importante porque en la presente invención, simplemente se proponen modificaciones en algunos anillos sustituyentes, pero que al tener la misma actividad o mecanismo de acción, se consideran posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de los sustituyentes, como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales <sup>3</sup>, es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, en anillos o en la posición de éstos se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub> o el EC<sub>90</sub> a partir de algunas modificaciones en la posición de los heteroátomos del anillo principal o en la posición de sus sustituyentes. No existe una ventaja asociada a la sustitución B o al heteroátomo adicional de nitrógeno de los compuestos de la presente invención, frente a los de D1 o D2, que tienen el mismo mecanismo de acción, y que sea evidencia sustentable de nivel inventivo.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D2, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica o en las sustituciones ya conocidas, habría podido adicionar alguno de dichos anillos revelados en D1, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 15 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas.

## 7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Ítem | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2013022814 | 1 a 15                     | Nivel Inventivo      |
| D2   | WO2013093484 | 1 a 15                     | Nivel Inventivo      |

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de

<sup>3</sup> **Silverman, R. B.**, "The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action". Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanston Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

Oficio N° 14323

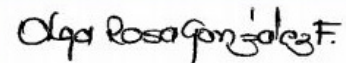
Ref. Expediente N° NC2016/0001010

requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA**  
**DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)**

Elaborado: NELSON RICARDO VELASCO GONZALEZ  
Aprobado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA