

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

Oficio N° **14655**

Ref. Expediente N° NC2017/0003833

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/US2015/042576				
Fecha de Presentación Internacional	29 de julio 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	NC2017/0003833	20 de abril de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0003833	20 de abril de 2017

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

Oficio N° **14655**

Ref. Expediente N° NC2017/0003833

	NC2017/0003833	17 de mayo de 2017
	NC2017/0003833	23 de noviembre de 2017
	NC2017/0003833	22 de marzo de 2018
Dibujos:	NC2017/0003833	20 de abril de 2017
Prioridad(es):	01/10/2014, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/058,316	

2. Análisis de la Prioridad

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. Modificaciones presentadas (Art 34 D 486 y/o Art 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

4. 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 11 del capítulo reivindicatorio (NC2017/0003833 de 22 de marzo de 2018).

Título de la solicitud: “PIRIMIDINONAS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XIA” (NC2017/0003833 de 20 de abril de 2017).

Página 2 de 10

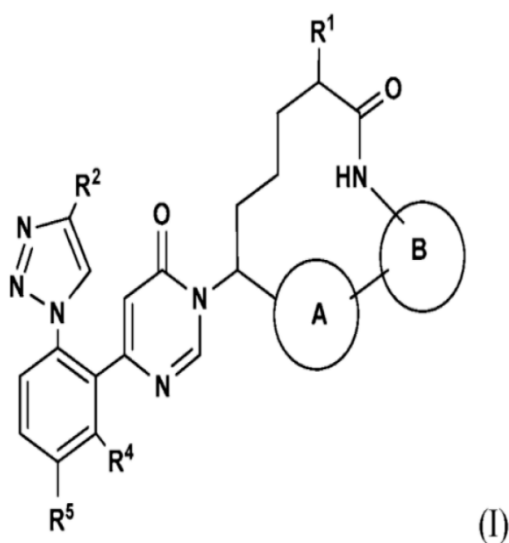
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **14655**

Ref. Expediente N° NC2017/0003833

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos útiles en el tratamiento de trastornos tromboembólicos o para el tratamiento de la permeabilidad vascular retinaria asociada a la retinopatía diabética y al edema macular diabético.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos macro cíclicos novedosos inhibidores del factor Xla y/o de la caliceína plasmática de fórmula I



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 471/18, A61K 31/4162, A61P 7/02.

5. De la solicitud de patente

Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de prioridad: 01/10/2014, y se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

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

Oficio N° **14655**

Ref. Expediente N° NC2017/0003833

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014022767	DIHYDROPYRIDONE P1 AS FACTOR XIA INHIBITORS	06-02-2014
D2	WO2013093484	PYRIDINONE AND PYRIMIDINONE DERIVATIVES AS FACTOR XIA INHIBITORS	27-06-2013

El documento D1 divulga nuevos compuestos macrocíclicos y sus análogos, los cuales son inhibidores del factor Xla y/o kallikrein plasma, que son útiles en el tratamiento de la permeabilidad vascular retinal asociada con retinopatía diabética y edema macular diabético [0001]

<https://register.epo.org/application?documentId=EVPWE1152743FI4&number=EP13747625&lng=en&npl=false>

El documento D2 divulga una serie de derivados de piridinona y pirimidinona los cuales son inhibidores del factor Xla (Pág. 1, líneas 4 – 5).

<https://register.epo.org/application?documentId=EUTZVHIS1399FI4&number=EP12813423&lng=en&npl=false>

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

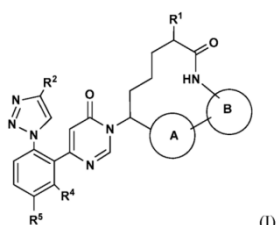
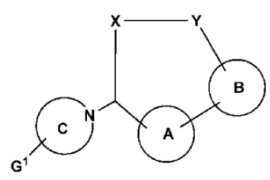
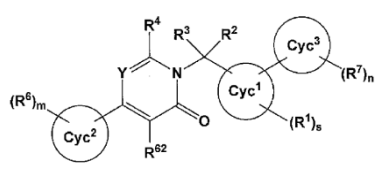
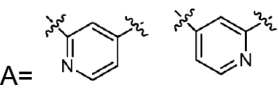
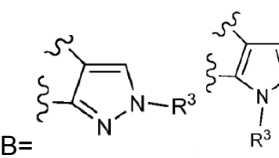
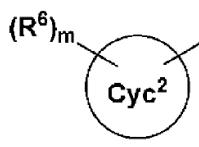
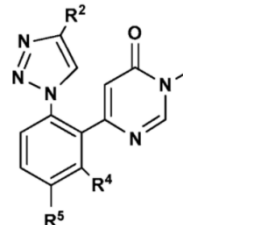
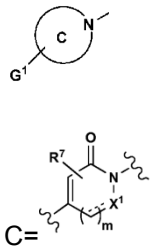
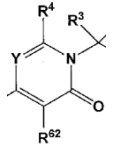
Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto caracterizado porque tiene la Fórmula (I):” (NC2017/0003833 de 22 de marzo de 2018).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14655

Ref. Expediente N° NC2017/0003833

Características esenciales	D1	D2
 (I) R1=H	 X=alquilo C4-8 Y=NH-CO, -CO-NH	
A=  B=  R3=H	A= heterociclo 5-6 miembros B= heterociclo 5-10 miembros (Reiv 1)	 (Reiv 1)
 R2=Cl y F R5=H	 G1=Carbociclo C3-10 sust con R8	 Y=N (Reiv 1)

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

Oficio N° 14655

Ref. Expediente N° NC2017/0003833

R4=H	R8=heterociclo 4-6 miembros sust. Cl y F; X1=CR7; R7=H (Reiv 1)	
------	---	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan nuevos compuestos macrocíclicos y sus análogos, los cuales don inhibidores del factor Xla y/o kallikrein plasma, que son útiles en el tratamiento de la permeabilidad vascular retinal asociada con retinopatía diabética y edema macular diabético [0001]

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el producto divulgado en D1 consiste en la inclusión de un átomo de N en la posición 3 del anillo C dando lugar a un anillo de pirimidinona.

El efecto que se logra por el hecho de incluir dicho anillo de pirimidinona es que se obtienen compuestos alternativos útiles en el tratamiento de trastornos tromboembólicos o para el tratamiento de la permeabilidad vascular retinaria asociada a la retinopatía diabética y al edema macular diabético.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el producto conocido en D1 para compuestos alternativos útiles en el tratamiento de trastornos tromboembólicos o para el tratamiento de la permeabilidad vascular retinaria asociada a la retinopatía diabética y al edema macular diabético?

Sin embargo, la inclusión de un anillo de pirimidinona sustituyendo la cetona cíclica en compuestos inhibidores de factor Xla, para obtener compuestos alternativos útiles en el tratamiento de trastornos tromboembólicos o para el tratamiento de la permeabilidad vascular retinaria asociada a la retinopatía diabética y al edema macular diabético, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a una serie de derivados de piridinona y pirimidinona los cuales son inhibidores del factor Xla (Pág. 1, líneas 4 – 5).

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

Oficio N° **14655**

Ref. Expediente N° NC2017/0003833

La presente invención en su capítulo descriptivo (pág. 79, tabla 1), muestra los resultados de actividad inhibidora del factor Xla en un rango de 0.1-0.6 nM para 11 compuestos. El D1 muestra los resultados para la misma actividad en un rango de 0.03-624 nM para 227 compuestos. Con lo anterior podemos evidenciar que ya existían compuestos inhibitorios de Xla en el estado de la técnica que poseen una actividad inhibitoria más potente que los compuestos reclamados en la presente invención y por tal razón no se puede evidenciar un efecto sorprendente aun cuando la diferencia estructural del N en el anillo de piridinona está presente en los compuestos del D1.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el anillo de pirimidinona del D2 en los compuestos del D1. Adicionalmente dado que ya es conocido en el estado de la técnica el reemplazo bioisostérico entre los átomos de nitrógeno y carbono en un anillo¹ fácilmente se reemplazaría el anillo de piridinona por un anillo de pirimidinona dentro del desarrollo rutinario en la búsqueda de compuestos alternativos como inhibidores del factor Xla para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2-11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto / proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión

Las reivindicaciones 1-11 son afectadas por Nivel Inventivo de acuerdo a lo mostrado en el numeral 6 de este Oficio.

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

1 Lidia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 23-49. "Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design
URL : <http://benthamscience.com/journal/abstracts.php?journalID=cmc&articleID=61727>

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

Oficio N° 14655

Ref. Expediente N° NC2017/0003833

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014022767	1-11	Nivel Inventivo
D2	WO2013093484	1-11	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto a D1 y D2

1. El señor solicitante argumenta que "en el informe de búsqueda internacional fueron designados con la letra A" y "la solicitud de patente de Europea EP 3089979, equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada"

Se aclara que se tendrán en cuenta los argumentos presentados por el solicitante; sin embargo se reitera que tal como lo reconoce el solicitante, las decisiones del trámite en otros países no obligan al Despacho para decidir de igual forma.

2. El señor solicitante afirma que *"...el problema técnico que subyace a la presente solicitud ha sido resuelto reemplazando el anillo de piridinona o piridazinona de D1 por un anillo de pirimidinona."*

De acuerdo a los datos presentados en la descripción se indica que los compuestos reclamados tienen un rango de actividad inhibidora del factor Xla menores de 10000 nM y valores de actividad inhibidora de calicreína plasmática menores de 10000 nM. Se presentan datos puntuales de algunos compuestos específicos, no se reportan valores para la totalidad de los compuestos.

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

Oficio N° **14655**

Ref. Expediente N° NC2017/0003833

Los valores generales menores de 10000 nM para estas constantes de inhibición coinciden con los resultados encontrados en D1 y D2, por lo cual se puede establecer que la inhibición de factor Xla por parte de las cetonas cíclicas reclamadas ya estaba sugerida en el estado de la técnica.

Es cierto que de acuerdo a la información presentada en la descripción, el problema se resuelve con la inclusión del anillo de pirimidinona; Sin embargo la inclusión de este anillo ya estaba sugerida en el documento D2; como ya se mencionó en el examen de patentabilidad.

En virtud de todo lo anterior, este despacho considera que los argumentos del solicitante no desvirtúan la objeción sobre falta de nivel inventivo para la presente invención y se mantiene en su objeción.

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 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.

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

Oficio N° **14655**

Ref. Expediente N° NC2017/0003833

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 numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: ADRIANA PAOLA CAMARGO RODRIGUEZ

Revisado: RODOLFO CADENA AMAYA