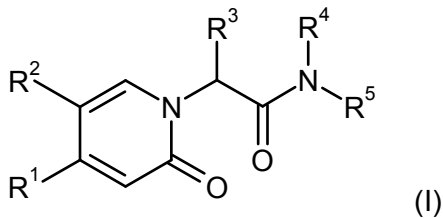


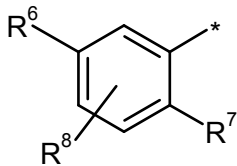
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula



5 donde

R¹ representa un grupo de la fórmula



donde * es el punto de unión al anillo oxipiridina,

R⁶ representa cloro,

10 R⁷ representa triazolilo,

donde triazolilo está sustituido por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en cloro, difluorometilo y trifluorometilo,

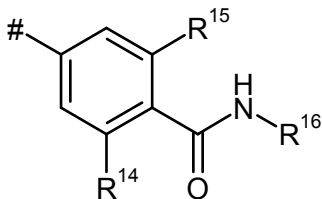
representa hidrógeno,

15 R² representa metoxi,

R³ representa metilo, etilo o n-propilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa un grupo de la fórmula



20 donde # es el punto de unión al átomo de nitrógeno,

R¹⁴ representa flúor,

R¹⁵ representa hidrógeno,

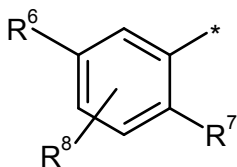
R¹⁶ representa hidrógeno,

o una de las sales de estos, solvatos de estos o solvatos de las sales de estos.

25

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque

R¹ representa un grupo de la fórmula



donde * es el punto de unión al anillo oxopiridina,

R⁶ representa cloro,

R⁷ representa triazolilo,

donde triazolilo está sustituido por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en cloro y trifluorometilo,

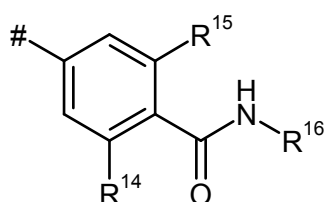
R⁸ representa hidrógeno,

R² representa metoxi,

R³ representa etilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa un grupo de la fórmula



donde # es el punto de unión al átomo de nitrógeno,

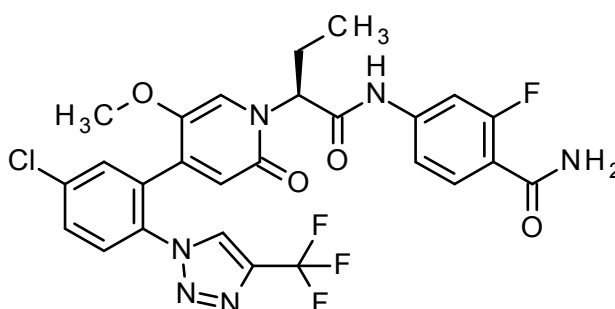
R¹⁴ representa flúor,

R¹⁵ representa hidrógeno,

R¹⁶ representa hidrógeno,

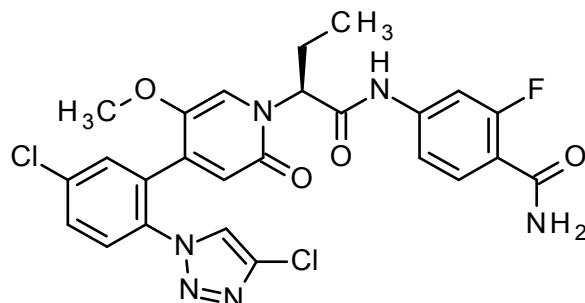
o una de las sales de estos, solvatos de estos o solvatos de las sales de estos.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque es el compuesto 4-((2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino)-2-fluorobenzamida (enantiómero 2) y su fórmula es



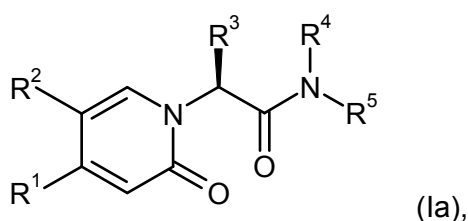
o una de las sales de estos, solvatos de estos o solvatos de las sales de estos.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque es el compuesto 4-[[[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino}-2-fluorobenzamida (enantiómero 2) y su fórmula es



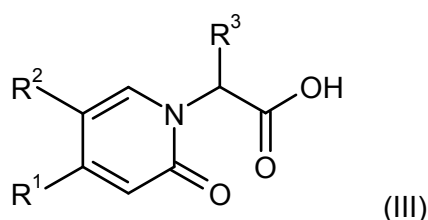
o una de las sales de estos, solvatos de estos o solvatos de las sales de estos.

5. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque tiene la formula



en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en Reivindicaciones 1 y 2.

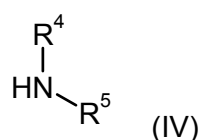
6. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de las sales de este, solvatos de este o solvatos de las sales de este de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula



donde

cada uno de R¹, R² y R³ son como se definen en la Reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



donde

cada uno de R⁴ y R⁵ son como se definen en la Reivindicación 1,

en presencia de un reactivo de deshidratación para dar un compuesto de Fórmula (I).

7. Medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

P-14804SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0000113**Solicitud de patente a nombre de **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada Berlín, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **5439** notificado electrónicamente el 28 de junio de 2019, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de siete (7) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** El contenido de las anteriores reivindicaciones 3 y 4 ha sido modificado para indicar *"El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque es el compuesto (...) y su fórmula es (...)".* De esta manera, se presenta de forma más clara la invención.
- 1.2** El proceso de la anterior reivindicación 6 ha sido limitado al compuesto C y sus respectivas características técnicas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene el mismo número de cláusulas que el anteriormente presentado y es en esencia el mismo objeto, pero más limitado y definido con mayor claridad.

De otro lado, se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo estipulado en la Resolución No. 3719 del 2016.

3. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las anteriores reivindicaciones 1 a 7 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos WO2014/154794 (D1) y WO2014/160592 (D2).

A este respecto, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo NO es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante señalar que la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 no hace obvia la presente invención.

Específicamente, deseamos llamar la atención del examinador frente al contenido de la descripción, último párrafo de la página 340 a la línea 12 de la página 341, en donde

se reportan resultados experimentales comparativos. La tabla D, por ejemplo, reporta lo siguiente:

Tabla D, página 341 de la Descripción

Solicitud de patente internacional	Ejemplo n.º	IC ₅₀ [nM]	AUCnorm [kg·h/L] rata	CLblood [L/h/kg] rata	AUCnorm [kg·h/L] mono	CLblood [L/h/kg] mono
WO2014/154794	103	0,5	1,02*	1,54*	0,76***	2,33***
WO2016/046164	7	25	0,43*	2,64*	n,m,	n,m,
WO2016/046164	24	27	0,73*	2,45*	n,m,	n,m,
presente invención	235	0,92	2,16*	0,83*	9,27**	0,12**
presente invención	242	0,89	1,96*	0,80*	4,22***	0,33***

Los resultados mostrados demuestran que los compuestos de la presente invención son inhibidores de Factor XIa más potentes y tienen una menor depuración en sangre (CLsangre) y, en consecuencia, un mayor valor normativo AUC que los compuestos de comparación, lo que resulta en una mayor exposición de tal compuesto en la sangre por encima de la concentración eficaz mínima dentro de un intervalo de dosificación determinado. Tal perfil resulta en una mejor relación pico a valle (cociente de concentración máxima a mínima) dentro de un intervalo de dosificación determinado, que tiene la ventaja de que el compuesto puede administrarse menos frecuentemente y a una dosis significativamente menor para lograr un efecto.

La tabla indicada, provee una comparación de un compuesto cercano de D1 (WO2014/154794) con los compuestos de la presente solicitud, según se recitan en la reivindicación 1. Tal como se demuestra, los compuestos de la presente solicitud tienen entonces un efecto técnico sorprendente e inesperado sobre los de D1.

D2 por su parte, es menos relevante, ya que las estructuras de dicho documento tienen un hidrógeno en la posición donde el anillo 2-oxopiridin-1(2H)-ilo en la presente invención tiene un sustituyente metoxi. Este sustituyente metoxi es una característica estructural esencial para una buena actividad del Factor XIa.

No existen enseñanzas o sugerencias claras en D1 y/o D2 que hagan obvios los compuestos de la presente solicitud y mucho menos que provean alguna expectativa de éxito respecto a su efecto técnico asociado.

Consecuentemente, la combinación de D1 y D2 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción del examinador se supera.

De esta forma, se demuestra que las nuevas reivindicaciones 1 a 7 cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del artículo 18 de la Decisión 486/00.

4. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

En consecuencia, se solicita atentamente otorgar el privilegio de patente solicitado, toda vez que esta solicitud cumple con los requerimientos de la Decisión 486.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *"Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos"*, (el subrayado es nuestro).

Finalmente, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

5. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye 7 reivindicaciones.
- Recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo estipulado en la Resolución No. 3719 del 2016.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

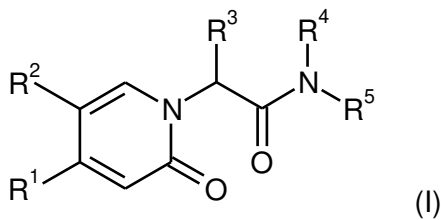
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

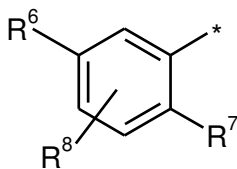
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula



5 donde

R^1 representa un grupo de la fórmula



donde $*$ es el punto de unión al anillo oxipiridina,

R^6 representa cloro,

10 R^7 representa triazolilo,

donde triazolilo está sustituido por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en cloro, difluorometilo y trifluorometilo,

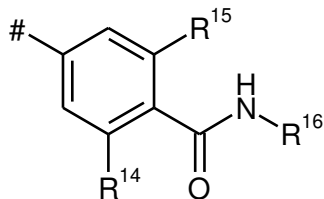
representa hidrógeno,

15 R^2 representa metoxi,

R^3 representa metilo, etilo o n-propilo,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa un grupo de la fórmula



20 donde $\#$ es el punto de unión al átomo de nitrógeno,

R^{14} representa flúor,

R^{15} representa hidrógeno,

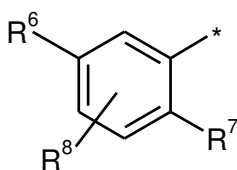
R^{16} representa hidrógeno,

o una de las sales de estos, solvatos de estos o solvatos de las sales de estos.

25

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque

R^1 representa un grupo de la fórmula



donde * es el punto de unión al anillo oxopiridina,

R⁶ representa cloro,

R⁷ representa triazolilo,

donde triazolilo está sustituido por un sustituyente que se
selecciona del grupo que consiste en cloro y trifluorometilo,

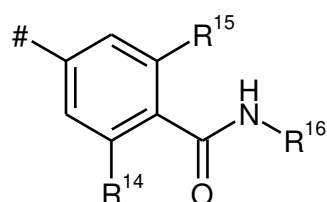
R⁸ representa hidrógeno,

R² representa metoxi,

R³ representa etilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa un grupo de la fórmula



donde # es el punto de unión al átomo de nitrógeno,

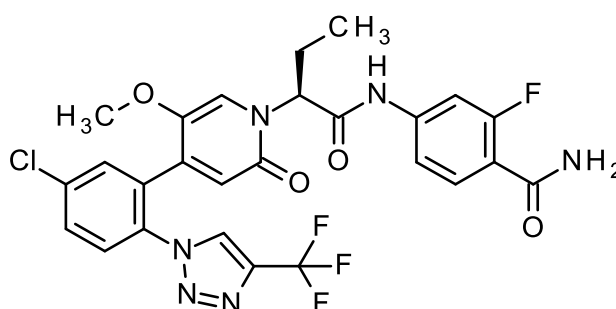
R¹⁴ representa flúor,

R¹⁵ representa hidrógeno,

R¹⁶ representa hidrógeno,

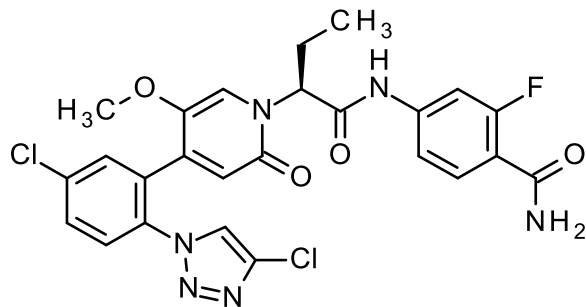
o una de las sales de estos, solvatos de estos o solvatos de las sales de estos.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque es el
compuesto 4-((2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-
metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino)-2-fluorobenzamida (enantiómero 2)
y su fórmula es



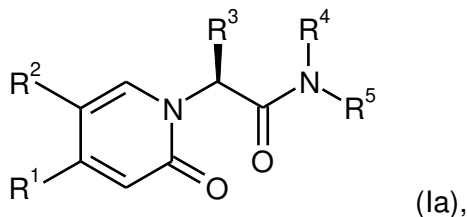
o una de las sales de estos, solvatos de estos o solvatos de las sales de estos.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque es el
compuesto 4-[[[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-
oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino}-2-fluorobenzamida (enantiómero 2) y su
fórmula es



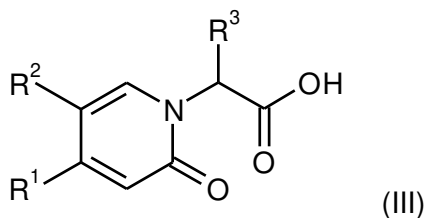
o una de las sales de estos, solvatos de estos o solvatos de las sales de estos.

5. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque tiene la formula



en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en Reivindicaciones 1 y 2.

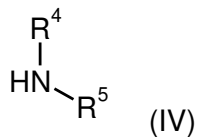
6. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de las sales de este, solvatos de este o solvatos de las sales de este de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula



donde

cada uno de R¹, R² y R³ son como se definen en la Reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



donde

cada uno de R⁴ y R⁵ son como se definen en la Reivindicación 1,

en presencia de un reactivo de deshidratación para dar un compuesto de Fórmula (I).

7. Medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0000113
Recibo: 19-81136
Fecha: 24/09/2019

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 328460
CUS: 498875095

Patente PCT
COMPUESTOS DERIVADOS DE 2-(4-FENIL-2-OXOPIRIDIN-1-(2H)-IL)ALCANOILAMINA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,097,600	\$ 1,097,600
TOTAL					\$ 1,097,600