

Doctora María José Lamus

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2017/0003833**

Solicitud de Patente de Invención titulada: "*Pirimidinonas como inhibidores del factor XIA*".

Solicitante: Bristol - Myers Squibb Company

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 14655. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA DELGADO, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Nivel inventivo (Artículo 18 D486)

Su Despacho afirma que los documentos **D1** "*Dihydropyridone PI as Factor XIA Inhibitors*" (WO2014022767) y **D2** "*Pyridinone and pyrimidinone derivatives as factor XIA inhibitors*" (WO2013093484) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 11 de la presente solicitud de patente.

Se afirma que el documento **D1** (WO2014022767), correspondería al estado de la técnica más cercano a la invención porque divulgan nuevos compuestos macrocíclicos y sus análogos, los cuales son inhibidores del factor XIA y/o kallikrein plasma.

Adicionalmente, la examinadora afirma que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el producto divulgado en D1 consiste en la inclusión de un átomo de los N en la posición 3 del anillo C dando lugar a un anillo de pirimidona

La examinadora establece que la inclusión de un anillo de pirimidinona sustituyendo la cetona cíclica en compuestos inhibidores de factor XIa, 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 WO2013093484 (**D2**) que se refiere a una serie de derivados de piridinona y pirimidinona los cuales son inhibidores del factor XIa.

Su Despacho también menciona que la presente invención en su capítulo descriptivo (página 79, tabla 1), muestra los resultados de actividad inhibidora del factor XIa en un rango de 0.1-0.6 nM para 11 compuestos. El documento D1 muestra los resultados para la misma actividad en un rango de 0.03-624 nM para 227 compuestos.

El examinador afirma: *"Con lo anterior podemos evidenciar que ya existían compuestos inhibitorios de XIa 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 aún cuando la diferencia estructural del N en el anillo de piridinona está presente en los compuestos de D1"*.

Por lo tanto, Su Despacho concluye: *"..(..)...la invención resulta obvia frente a lo divulgado por el estado del arte ya que 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 XIa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

¹ Lidia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 23-49. *"Bioisoterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design"*.

2.1 A continuación presento argumentos adicionales que sustentan el nivel inventivo de la solicitud en estudio con respecto a D1 y D2

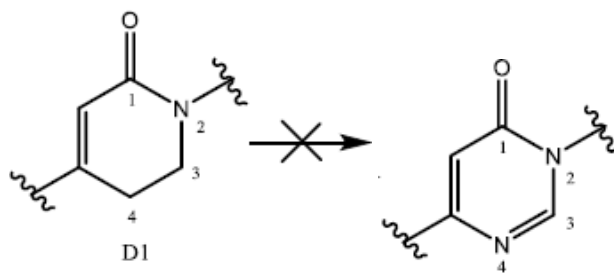
Frente a las objeciones de la examinadora, el solicitante se encuentra en total desacuerdo por cuanto de ninguna manera es obvio llegar a los compuestos tal y como se reclaman en la presente invención, a partir de las enseñanzas solas o en conjunto de los documentos **D1** (WO2014/022767) y **D2** (WO2013093484).

Las reivindicaciones de la presente solicitud de patente son inventivas porque:

- 1) El documento **D1** no puede considerarse como el arte previo más cercano a la presente invención;
- 2) Las modificaciones estructurales supuestamente enseñadas por el documento **D2** no permite una actividad incrementada contra el Factor XIa;
- 3) La sustitución de nitrógeno por un carbón en este caso no es un bioisostero; y
- 4) La síntesis del anillo pirimidinona es completamente diferente a la síntesis proporcionada en los documentos **D1** y **D2**.

1) A continuación me permito sustentar el porqué el documento **D1** no es el arte previo más cercano a la invención:

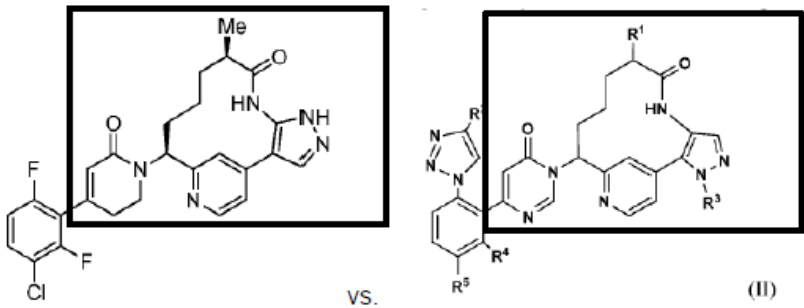
El examinador afirma que el documento **D1** es el documento más cercano y que la diferencia entre **D1** y los compuestos de la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente es la inclusión de un átomo de nitrógeno en la posición 4 del "anillo-C" para dar lugar a un anillo de pirimidinona:



Solicitud en estudio

Respetuosamente, mi representada está en desacuerdo con el análisis del examinador ya que los compuestos de la presente solicitud tienen propiedades superiores e inesperadas comparados con los compuestos del documento **D1**. El examinador ha citado 227 compuestos y sus resultados inhibitorios como análogos a los compuestos de la Fórmula (I).

La mayoría de los compuestos del documento **D1** por comparación son estructuralmente muy lejanos. Sin embargo, el documento **D1** contiene compuestos con un grupo pirazol para el "anillo-B" como se muestra en el ejemplo 221 que es el más cercano a las presentes reivindicaciones:



Ejemplo 221 del documento **D1**

Formula (II) de la presente solicitud

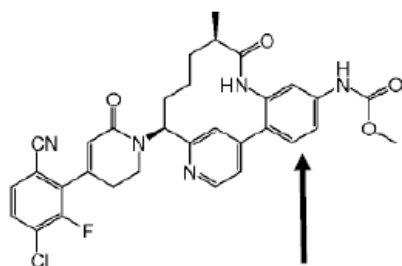
Ki>416.70 nM

Ki oscila de 0.1 nM hasta 0.6 nM

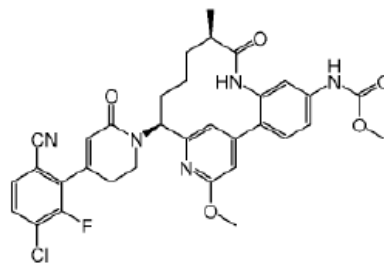
Los inventores de la presente invención afirman que para los compuestos del documento **D1** que contiene un grupo pirazol (ejemplos 221-224), el Ki oscila de 88.40 nM a más de 416.70 nM, mientras en la presente solicitud, todos los compuestos oscilan en actividad entre 0.1 nM hasta 0.6 nM. Los compuestos de la presente invención son al menos 147 a 4.167 veces más potentes que los compuestos del documento **D1** que contienen un grupo pirazol.

Además, estos compuestos que contienen pirazol no poseen mejor actividad biológica que otros compuestos que se probaron en el documento **D1**. De los 227 compuestos que se probaron en **D1**, solo 17 compuestos proporcionan actividad de 0.03 nM a 0.1 nM, y todos ellos contienen un grupo fenilo. Por favor, véase, por ejemplo, la Tabla 1 en la página 78 del

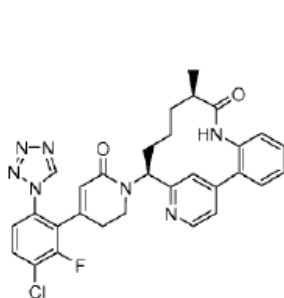
documento WO 2014/022767. Para facilitar la referencia, algunos de estos 17 compuestos del documento **D1** se reproducen aquí:



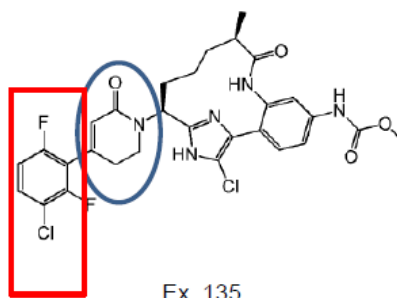
ejemplo 3



ejemplo 26



Ejemplo 68



Ex. 135

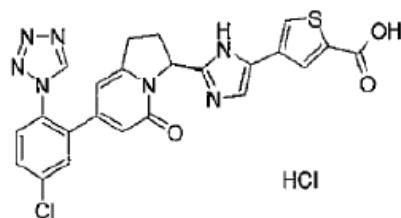
Ejemplo 135

Los compuestos del documento **D1** que son los más activos, todos contienen un anillo de fenilo. Por lo tanto, un experto en la técnica no estaría motivado para reemplazar un anillo fenilo con un pirazol y, por lo tanto, el documento **D1** se aleja de la selección de un pirazol para el anillo B.

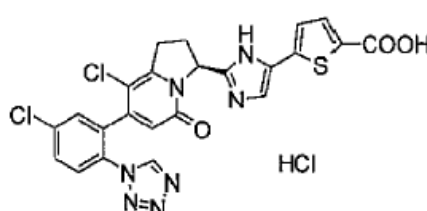
2) A continuación me permito sustentar el porqué el documento **D2** no sugiere modificar el documento **D1** para producir pirimidonas.

El Examinador cita al documento **D2** para remediar las deficiencias del documento **D1** y sugiere que un experto en la técnica estaría motivado para modificar los compuestos de **D1** en vista de las enseñanzas del documento **D2**, ya que el documento **D2** se dirige a compuestos que son activos contra el Factor XIa.

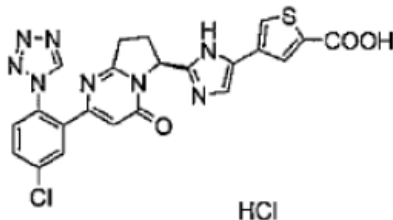
El documento **D2** se relaciona con diferentes compuestos y no enseña el grupo que contiene pirazol. Por ejemplo, los compuestos más activos del documento **D2** con respecto a la actividad inhibitoria del Factor XIa son los Ejemplos 363, 387, 391, 392 y 399 con valores de IC₅₀ en el rango de 1.1 nM a 1.6 nM. Estos compuestos no solo son menos activos que los compuestos de la presente solicitud con respecto al Factor XIa, sino que **no** están relacionados estructuralmente porque estos compuestos no requieren un grupo 1-fenil-1,2,3-triazol y un grupo pirimidin-4(3H)-ona.



ejemplo 363



ejemplo 387



Ejemplo 392

3) A continuación me permito sustentar el porqué en el presente caso, la sustitución de nitrógeno por un carbón no es un bioisostero:

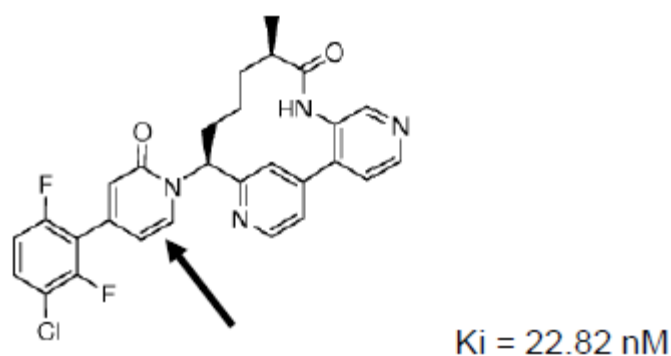
El examinador afirma que la sustitución de un nitrógeno por un carbono en un anillo es bien conocida en la técnica. Respetuosamente, mi representada no está de acuerdo con la aplicación de este concepto por parte del Examinador.

El objetivo de un bioisostero es crear una molécula alternativa con un grupo sustituido que proporcione propiedades biológicas similares. La sustitución bioisostérica conocida a la que parece referirse el Examinador es la sustitución de una piridina por un benceno.

Estos son anillos aromáticos y este tipo de sustitución no se puede aplicar ampliamente como lo sugiere el Examinador.

Contrario a la caracterización del Examinador, los datos de los documentos **D1** y **D2** muestran que un grupo pirimidin-4(3*H*)-ona no corresponde a una variación de rutinaria de una 5,6-dihidropiridin-2-ona.

Específicamente, cuando se introduce un doble enlace (ver flecha de abajo) que proporciona aromaticidad en el "anillo C", la actividad disminuye como se ve en el Ejemplo 185 de **D1**:



Ejemplo 185

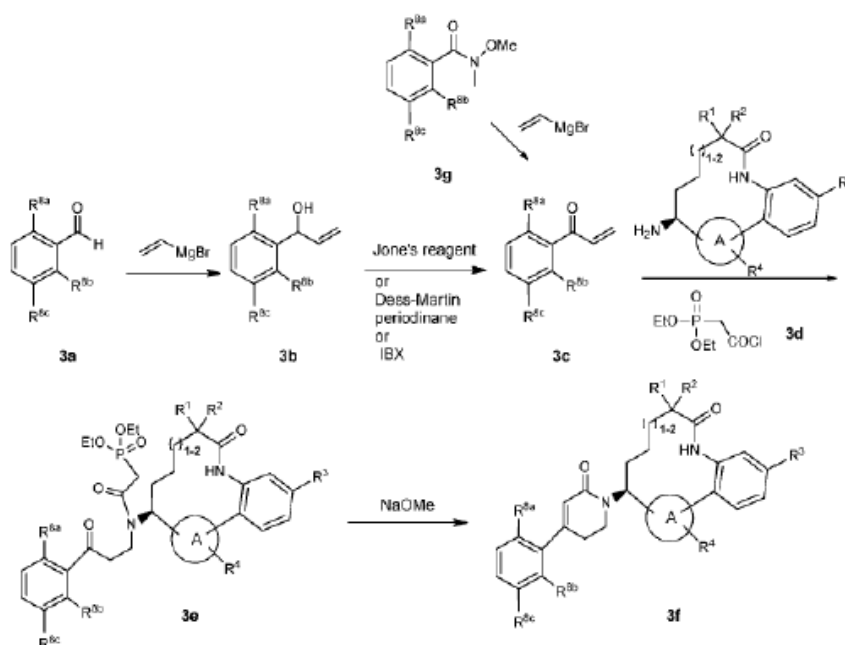
Incluso si uno de los expertos en la técnica comenzara con cualquiera de los compuestos del documento **D1**, especialmente, aquellos que se consideran altamente activos, los compuestos del documento **D2** demuestran que la actividad inhibidora contra el factor XIa disminuye con la inclusión de un nitrógeno en la posición 4 del "anillo C".

4) A continuación se evidencia que la síntesis del anillo pirimidinona no está relacionada con los documentos **D1** y **D2**.

Por último, ninguna de las referencias proporciona una guía para sintetizar los compuestos de la presente solicitud. Mi representada afirma que la síntesis detallada en la presente

solicitud respalda su posición con respecto a que los compuestos de Fórmula (I) no son variantes obvias de **D1** y **D2**.

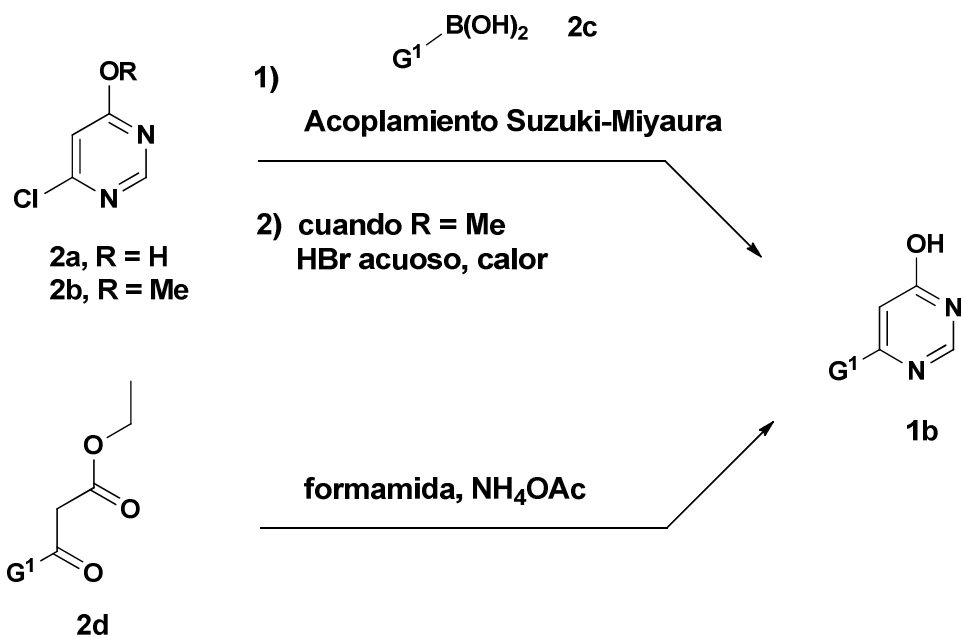
En el documento **D1**, el esquema 3 proporciona una síntesis detallada del "anillo-C" (por favor, ver por ejemplo, página 111):



El compuesto 3e emplea un ión fosfonato estabilizado que sufre una ciclación con NaOMe para producir la dihidropiridona, el compuesto 3f. Del mismo modo, el documento **D2** no sugiere una síntesis que alguno de los expertos en la técnica podría utilizar para cualquier enseñanza u orientación para llegar a una pirimidinona (ver, por ejemplo, el Esquema 9 en la página 137 y el Esquema 17 en la página 145).

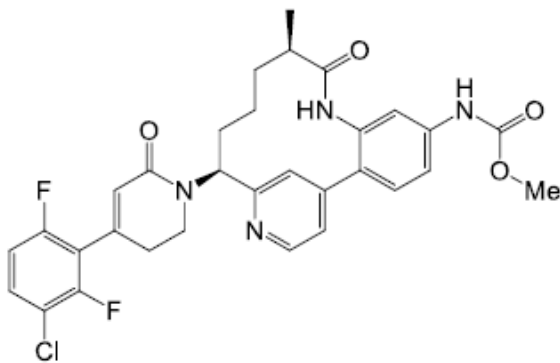
En la presente revelación, los inventores utilizan una síntesis completamente diferente. El Esquema 2 ilustra dos síntesis para de pirimidin-4-ol sustituidos derivados de 1b, que se pueden acoplar posteriormente con una amina de macrociclo para proporcionar los compuestos de Fórmula (I). Véase, por ejemplo, el texto de la solicitud en la página 114.

Esquema 2



5) Resultados inesperados:

La presente solicitud proporciona compuestos con propiedades inesperadas. En la página 81 de la presente solicitud de patente, la Tabla 3 muestra que los compuestos de la presente invención poseen una actividad anticoagulante superior, solubilidad y biodisponibilidad en comparación con el Ejemplo 1 del documento WO 2014/022766 con la siguiente estructura:



De la Tabla 3 es claro que los compuestos de pirimidinona tienen una solubilidad y biodisponibilidad superior en comparación con los compuestos de dihidropiridinona.

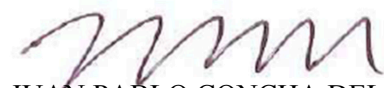
Por al menos estas razones, un experto en la materia no encontraría que el documento D1 sea el documento de la técnica anterior más cercana, ni podría un experto en la técnica llegar a los compuestos de la Fórmula (I) a través de ninguna enseñanza o sugerencia de las divulgaciones de los documentos **D1** y **D2**. Finalmente, los compuestos inventivos tienen propiedades inesperadas y superiores en un estudio comparativo con respecto al ejemplo 1 del documento **D1**. Por lo tanto, las reivindicaciones pendientes no solamente son novedosas como ya lo ha reconocido su Despacho sino que también son inventivas.

2. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento de su Despacho que la solicitud de patente de Europea EP 3089979, equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. Dichas reivindicaciones otorgadas en Europa corresponden a las reivindicaciones actualmente en trámite. Asimismo, la presente invención ha sido otorgada en otro país como EE. UU.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA DELGADO

C.C. 80416654 de Bogotá

T.P. 80.677

Anexos:

- Pago de examen de patentabilidad



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0003833
Recibo: 19-15998
Fecha: 05/03/2019

JUAN PABLO CONCHA DELGADO
CC: 80.416.654
Pago PSE No: 265016
CUS: 420908651

Patente PCT
PIRIMIDINONAS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XIA

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