

Doctor José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

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. 3498. 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 de prórroga solicitado el 18 de junio de 2018:

1. Respuesta a las Objeciones de Claridad

- 1.1 La examinadora afirma que: *"La reivindicación 11 reclama "Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende uno o más compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables". Una composición debe caracterizarse por sus ingredientes esenciales, la proporción de los mismos y eventualmente su preparación. Se sugiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias."*

Frente a lo anterior, el solicitante desea aclarar a la examinadora que el objeto de la presente invención son compuestos macrocíclicos, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, útiles como

inhibidores selectivos de enzimas serina proteasas, en especial, el factor XIa y/o la calicreína plasmática.

La Guía para examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de esta Superintendencia, en su página 94, acápite 2.7.3, establece:

«Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque “la solución aportada por la invención”, es decir el objeto de la invención, es “el nuevo compuesto” y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales.»

De esta manera, el solicitante aclara que el arte de preparar composiciones farmacéuticas es ampliamente conocido y documentado, razón por la cual la persona medianamente versada en la materia esta en plena capacidad de realizar composiciones farmacéuticas que contengan los nuevos compuestos sin más información que lo divulgado en la solicitud y sus conocimientos en el arte.

1.2 La examinadora afirma que "(...) En este punto se aclara al solicitante que si bien es cierto que una invención no está limitada por los ejemplos ilustrados, el capítulo reivindicatorio actual corresponde a una generalización de carácter especulativo, que además involucra una extrapolación a un elevado número de compuestos de aquella evidencia técnica exhibida por un grupo limitado de agentes ensayados. Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias. "

Frente a lo anterior, el solicitante discrepa respetuosamente, y sostiene que la materia reclamada corresponde a una razonable generalización de los ejemplos de la solicitud. Adicionalmente, el solicitante desea mencionar a la examinadora que en su soporte de los ejemplos presentados obvió definiciones tales como por ejemplo:

- R^2 es Cl en por lo menos el ejemplo 10 de la Descripción; y
- R^3 es CD_3 en por lo menos el ejemplo 11 de la Descripción, lo que lleva a que la definición de B contenga dicho CD_3 .

Con esto el solicitante desea aclarar a la examinadora que las definiciones de los sustituyentes contenidas en las reivindicaciones no corresponden a "*una extrapolación a un elevado número de compuestos de aquella evidencia técnica exhibida por un grupo limitado de agentes ensayados*" tal como lo afirma. Por el contrario, las posibles definiciones para cada uno de los compuestos corresponde a una razonable generalización de lo ejemplificado tanto así que como lo podrá observar la examinadora, dichas definiciones son pocas en número ya que sólo corresponden a materia debidamente sustentada y químicamente equivalente a los compuestos ejemplificados.

En este punto del alcance de las reivindicaciones el solicitante no tendría más opción que limitar a lo estrictamente ejemplificado lo cual sería una limitación injusta del alcance de la divulgación de la invención.

2. Nivel inventivo

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.

La examinadora 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 menciona que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el producto divulgado en D1 consiste en uno de los N contenido en el anillo piridínico sustituido por H.

Sin embargo, la examinadora afirma que la utilización de un N contenido en un anillo piridinico sustituido por H 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.

Por lo tanto, concluye la examinadora que 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 la utilización de un N contenido en un anillo piridinico sustituido por H del documento WO2013093484 (**D2**) producto divulgado en el documento **D1** para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

2.1 Argumentos en favor del nivel inventivo

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

Se hace notar a su Despacho que en el informe de la búsqueda internacional para la solicitud PCT/US2015/042576, se tiene que los documentos **D1** (WO2014/022767) y **D2** (WO2013093484) fueron designados con la letra A, esto significa que son documentos del estado general del arte que no se consideran como relevantes para la invención. Por favor, ver copia adjunta.

Así mismo, la autoridad de la opinión escrita de la autoridad de la búsqueda internacional para la solicitud PCT/US2015/042576, reconoce la novedad y el nivel inventivo para la totalidad de las reivindicaciones y en particular se menciona lo siguiente con respecto a los documentos **D1** y **D2**:

Los compuestos de **D1** son inhibidores del Factor IXa útiles en el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

Tal como lo menciona la examinadora, el problema técnico que subyace a la presente solicitud es el de proporcionar compuestos adicionales con esta actividad. Se puede ver en los datos de las páginas 79-81 de la descripción tal como fue presentada, que este problema ha sido resuelto por compuestos representativos de la presente fórmula (I). Esto, se ha

logrado reemplazando el anillo de piridinona o piridazinona de **D1** por un anillo de pirimidinona.

El documento **D2** describe derivados de pirimidinona útiles como inhibidores del factor IXa. Sin embargo, los compuestos de **D2** difieren de los compuestos reivindicados actualmente así como de los de **D1**, ya que carecen del anillo que comprende la amida y los anillos A y B de los compuestos de la invención. Es así como el **R7** del documento **D2** de ninguna manera puede formar un anillo junto con **R₂** o **R₃** para equipararse con los compuestos de la invención. Por lo tanto, para la persona versada en la materia no sería obvio que los anillos de piridinona o piridazinona de **D1** pudieran reemplazarse sin esperar que hubiese pérdida en la actividad mencionada.

Teniendo en cuenta, que de ninguna manera es obvio para la persona versada en la materia incluir partes de la estructura de **D2** en **D1** para llegar a la materia reclamada en la presente invención, es claro que el examinador ha reconstruido formulas estructurales por comparación utilizando el compuesto reclamado, es decir, reconstruye piezas de la estructura reivindicada en virtud de lo que se conoce en materia de patentes como “*hindsight*”. Lo cual no es permitido en el análisis de nivel inventivo.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante no solamente es novedosa como ya lo ha reconocido su Despacho sino que también es inventiva, y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

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

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador 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 la base de las reivindicaciones actualmente presentadas. Asimismo, la presente invención ha sido otorgada en otro país como EE. UU.

Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

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
- Copia de la decisión de Concesión Patente Europea
- Opinión escrita de la autoridad de la búsqueda internacional
- Copia del reporte de la búsqueda internacional

5346681-v1\BOGDMS

Questions about this communication ?

Contact Customer Services at www.epo.org/contact



Kling, Edouard
Swords Laboratories, Ireland
Swiss Branch, Steinhausen
Hinterbergstrasse 16
6330 Cham
SUISSE

Date

21.09.17

Reference 12413-EP-EPT	Application No./Patent No. 15747721.7 - 1452 / 3089979
Applicant/Proprietor Bristol-Myers Squibb Company	

Decision to grant a European patent pursuant to Article 97(1) EPC

Following examination of European patent application No. 15747721.7 a European patent with the title and the supporting documents indicated in the communication pursuant to Rule 71(3) EPC (EPO Form 2004C) or in the information (EPO Form 2004W, cf. Notice from the EPO dated 8 June 2015, OJ EPO 2015, A52) dated 24.05.17 is hereby granted in respect of the designated Contracting States.

Patent No. : 3089979
Date of filing : 29.07.15
Priority claimed : 01.10.14/USP201462058316

Designated Contracting States
and Proprietor(s) : AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI
LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543/US

This decision will take effect on the date on which the European Patent Bulletin mentions the grant (Art. 97(3) EPC).

The mention of the grant will be published in European Patent Bulletin 17/42 of 18.10.17.

Examining Division

Johnson C

Beligny S

Van Voorst Tot Voors



ANMERKUNG ZUR ENTSCHEIDUNG ÜBER DIE ERTEILUNG
EINES EUROPÄISCHEN PATENTS (EPA Form 2006)

1. **EPA Informationsbroschüre "Nationales Recht zum EPÜ"**

Diese Broschüre enthält nützliche Informationen zu den formalen Erfordernissen und den Handlungen, die vor den Patentbehörden der Vertragsstaaten vorzunehmen sind, um Rechte in diesen Staaten zu erlangen. Da diese Handlungen einem ständigen Wandel unterworfen sind, sollte immer nur die neueste Ausgabe der Broschüre benutzt werden. Nachträgliche Informationen werden im Amtsblatt veröffentlicht.

2. **Übersetzung der europäischen Patentschrift nach Artikel 65 (1) des Europäischen Patentübereinkommens**

Sie werden erneut darauf hingewiesen, dass bestimmte Vertragsstaaten nach Artikel 65 (1) EPÜ eine Übersetzung der europäischen Patentschrift verlangen; hierauf wird in der Mitteilung gemäß Regel 71 (5) EPÜ verwiesen. Die Nichteinreichung dieser Übersetzung kann zur Folge haben, dass das Patent in dem betreffenden Staat/in den betreffenden Staaten als von Anfang an nicht eingetreten gilt. Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte der oben genannten Broschüre.

3. **Zahlung von Jahresgebühren für europäische Patente**

Nach Artikel 141 EPU können "nationale" Jahresgebühren für das europäische Patent für die Jahre erhoben werden, die an das Jahr anschließen, in dem der Hinweis auf die Erteilung des europäischen Patents im "Europäischen Patentblatt" bekanntgemacht wird. Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte der oben genannten Broschüre.

NOTE RELATING TO THE DECISION TO GRANT A
EUROPEAN PATENT (EPO Form 2006)

1. **EPO Information Brochure "National law relating to the EPC"**

This brochure provides useful information regarding formal requirements and the steps to be taken before the patent authorities of the Contracting States in order to acquire rights in those states. Since the necessary steps are subject to change the latest edition of the brochure should always be used. Subsequent information is published in the Official Journal.

2. **Translation of the European patent application under Article 65(1) of the European Patent Convention**

Your attention is again drawn to the requirements regarding translation of the European patent specification laid down by a number of Contracting States under Article 65(1) EPC, to which reference is made in the communication under Rule 71(5) EPC. Failure to supply such translation(s) may result in the patent being deemed to be void "ab initio" in the State(s) in question. For further details you are recommended to consult the above-mentioned brochure.

3. **Payment of renewal fees for European patents**

Under Article 141 EPC "national" renewal fees in respect of a European patent may be imposed for the years which follow that in which the mention of the grant of the European patent is published in the "European Patent Bulletin". For further details you are recommended to consult the above-mentioned brochure.

REMARQUE RELATIVE A LA DECISION DE DELIVRANCE
D'UN BREVET EUROPEEN (OEB Form 2006)

1. **Brochure d'information de l'OEB "Droit national relatif à la CBE"**

Cette brochure fournit d'utiles renseignements sur les conditions de forme requises et sur les actes à accomplir auprès des offices de brevet des Etats contractants aux fins d'obtenir des droits dans les Etats contractants. Etant donné que les actes indispensables sont susceptibles de modifications, il serait bon de toujours consulter la dernière édition de la brochure. Toute information ultérieure est publiée au Journal Officiel.

2. **Traduction du fascicule du brevet européen en vertu de l'article 65(1) de la Convention sur le brevet européen**

Votre attention est de nouveau attirée sur l'obligation faite par certains Etats contractants, en vertu de l'article 65(1) CBE, de fournir une traduction du fascicule du brevet européen, à laquelle il est fait référence dans la notification établie conformément à la règle 71(5) CBE. Si la(les) traduction(s) n'est(ne sont) pas fournie(s), le brevet européen peut, dès l'origine, être réputé sans effet dans cet(ces) Etat(s). Pour plus de détails, nous vous renvoyons à la brochure susmentionnée.

3. **Paiement des taxes annuelles pour le brevet européen**

Conformément à l'article 141 CBE des taxes annuelles "nationales" dues au titre du brevet européen peuvent être perçues pour les années suivant celle au cours de laquelle la mention de la délivrance du brevet européen est publiée au "Bulletin européen des brevets". Pour plus de détails, nous vous renvoyons à la brochure susmentionnée.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 12413-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2015/042576	International filing date (<i>day/month/year</i>) 29 July 2015 (29-07-2015)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 1 October 2014 (01-10-2014)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/042576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/18 A61K31/4162 A61P7/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2015/116886 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 6 August 2015 (2015-08-06) example 55 -----	1,11-15
A	WO 2014/022767 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 6 February 2014 (2014-02-06) claims 1,15 -----	1-15
A	WO 2013/093484 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]; COURTNEY STEVE [GB]; YARNOLD CHRIS [GB]; F) 27 June 2013 (2013-06-27) claims 1,14 -----	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 2015

Date of mailing of the international search report

15/10/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, Claire

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/042576

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015116886	A1	06-08-2015	UY 35971 A 31-07-2015
			UY 35975 A 31-07-2015
			WO 2015116885 A1 06-08-2015
			WO 2015116886 A1 06-08-2015
WO 2014022767	A1	06-02-2014	AR 091981 A1 11-03-2015
			AU 2013296259 A1 19-03-2015
			CA 2880866 A1 06-02-2014
			CN 104507924 A 08-04-2015
			EA 201590277 A1 29-05-2015
			EP 2880026 A1 10-06-2015
			KR 20150038372 A 08-04-2015
			TW 201410667 A 16-03-2014
			US 2015203492 A1 23-07-2015
			UY 34960 A 31-01-2014
			WO 2014022767 A1 06-02-2014
WO 2013093484	A1	27-06-2013	AU 2012356374 A1 10-07-2014
			CA 2859604 A1 27-06-2013
			CN 104136431 A 05-11-2014
			EP 2794597 A1 29-10-2014
			HK 1198386 A1 17-04-2015
			JP 2015500868 A 08-01-2015
			KR 20140103286 A 26-08-2014
			NZ 626176 A 25-09-2015
			PH 12014501365 A1 22-09-2014
			SG 11201403402V A 29-01-2015
			TW 201339157 A 01-10-2013
			US 2015152112 A1 04-06-2015
			WO 2013093484 A1 27-06-2013

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2015/042576

International filing date (day/month/year)
29.07.2015

Priority date (day/month/year)
01.10.2014

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/18 A61K31/4162 A61P7/02

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Johnson, Claire

Telephone No. +49 89 2399-0



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2015/042576

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Claims 12-15 are directed to therapeutic methods of treatment. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but allows claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Reference is made to the following documents:

D1: WO2014022767

D2: WO2013093484

Novelty

The compounds of formula (X) of D1 differ from the presently claimed compounds because the ring C cannot be pyrimidinone.

The requirements of novelty are fulfilled.

Inventive step

The compounds of D1 are Factor IXa inhibitors useful in the treatment of thromboembolic diseases. The technical problem underlying the present application is that of providing further compounds with this activity. It can be seen from the data on pages 44-46 that this problem has been solved by representative compounds of present formula (I). It has been achieved by replacing the pyridinone or pyridazinone ring of D1 by a pyrimidinone ring.

D2 discloses pyrimidinone derivatives useful as Factor IXa inhibitors. However, the compounds of D2 differ from the presently claimed compounds, as well as those of D1, in that they lack the present ring comprising the amide and rings A and B (R^7 of D2 cannot form a ring together with R^2 or R^3). It would therefore not be obvious to the skilled person that the pyridinone or pyridazinone rings of D1 could be considered to be equivalent to the pyrimidinone ring of D2, and that they could be replaced thereby without loss in activity.

No further prepublished documents have been found which would encourage the skilled person to regard a pyrimidinone ring as being interchangeable with a pyridinone or pyridazinone ring in Factor IXa inhibitors having a ring corresponding to the present ring comprising the amide and rings A and B.

The requirements of inventive step are fulfilled.

Re Item VI

Certain documents cited

WO2015/116886 was published on 06.08.15 and claims a first priority date of 31.01.14. This document discloses example 55, on p. 250, which falls within the scope of present claim 1, and validly claims the first priority date, useful as a factor XIa inhibitor. Should this document enter the European phase of examination, it would be considered novelty-destroying for claims 1 and 11-15.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Claims 7-10 are formulated as independent claims, although they contain all the features of previous claims, e.g. of claim 1, and hence should be formulated as dependent claims thereon.