

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121513- -00007-0000

Fecha: 2013-04-30 16:05:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Re: PI.-GILEAD SCIENCES, INC -Solicitud de Patente de Invención en Fase
Nacional PCT para "ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS 1'-
SUSTITUIDOS PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL".-Clase C07D
487/04.-Expediente número 10-121.513.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 18 de Diciembre de 2012 y a mi memorial de plazo del 12 de Marzo de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **22694**, en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

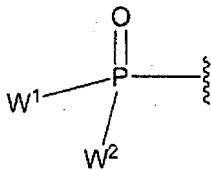
3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

El señor Examinador señala que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carece de claridad, concisión y sustento por cuanto no se incluye la frase "caracterizado por" en la reivindicación 1, la composición de las reivindicaciones 20 a 22 no se encuentra enteramente sustentada en la descripción, la composición de las reivindicaciones 21 y 22 define el agente terapéutico adicional en términos de su función y además porque los radicales para la fórmula de la reivindicación 1 son ambiguos y no definen de manera inequívoca los sustituyentes de los compuestos reclamados.

A este respecto me permito manifestar que, tomando en consideración estas objeciones, es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado**, de manera que este se refiera de una manera clara a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con las mencionadas modificaciones, me permito resaltar que estas de ninguna manera se constituye en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como única finalidad definir más claramente la invención en concordancia con las enseñanzas de la descripción de la solicitud, tal como se expondrá a continuación.

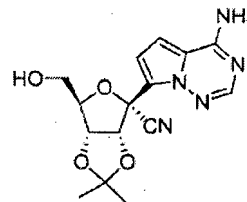
- **Reivindicación 1.** Se ha modificado de manera tal, que el alcance de la invención queda **significativamente restringido**, dichas modificaciones están soportadas en la reivindicación 1 actualmente presentada y en la página 137 de la descripción, e incluye una restricción de los radicales R, R¹ a R¹², R^a, R^x, R^y, X¹, X², Y, Y¹, Y², M12c. Además se ha adicionado la frase "caracterizado por" y se ha eliminado el encabezado "Lo que se reivindica es" tal y como lo sugiere el señor Examinador.
- **Reivindicación 2.** Se ha modificado de manera que el radical X² es C-R¹⁰.
- **Reivindicación 3.** Ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 4 (Nueva reivindicación 3).** Corresponde a la actualmente presentada, cuya dependencia ha sido ajustada a la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 5 a 9.** Han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 10 a 13 (Nuevas reivindicaciones 4 a 7).** Corresponden respectivamente a las actualmente presentadas, cuya dependencia ha sido ajustada a la nueva numeración.
- **Reivindicación 14.** Ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 15 (Nueva reivindicación 8).** Corresponde a la actualmente presentada, cuya dependencia ha sido ajustada a la nueva numeración.
- **Reivindicación 16 (Nueva reivindicación 9).** Se han restringido las



opciones para la fórmula

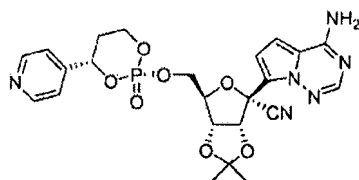
- **Reivindicación 17 (Nueva reivindicación 10).** Corresponde a la actualmente presentada, cuya dependencia ha sido ajustada a la nueva numeración.

- **Reivindicación 18 (Nueva reivindicación 11).** Se ha modificado de manera



que se incluyen los compuestos

y



dicha modificación está soportada en las páginas 32 a 35 de la descripción.

- **Reivindicación 19.** Ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 20 (Nueva reivindicación 12).** Corresponde a la actualmente presentada, cuya dependencia ha sido ajustada a la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 21 y 22 (Nueva reivindicación 13).** Se han fusionado en una sola reivindicación 13 y además se ha especificado cada uno de los grupos para el agente terapéutico adicional y se ha cambiado el término "composición farmacéutica" por "combinación farmacéutica", tal y como los sugiere el señor Examinador.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **13 reivindicaciones**, las cuales se refieren a realizaciones preferidas de la invención que cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, resulta evidente que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

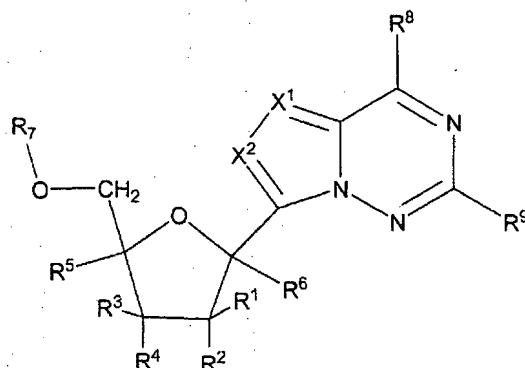
4. **NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD.**

De otro lado, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 22 de la presente invención carece de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos: **WO2008005542 (D1)** y **WO0056734 (D2).**

En respuesta a lo anterior, teniendo en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado, y con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión es inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

4.1 Consideraciones acerca de la solicitud de patente en cuestión.

La solicitud de patente en cuestión se encuentra dirigida a proteger compuestos de fórmula I, los cuales inhiben polimerasas de ácidos nucleicos virales, particularmente ARN polimerasa dependiente de ARN del VHC (RdRp), en lugar de polimerasas de ácido nucleico celular. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son efectivos en el tratamiento de infecciones por Flaviviridae en humanos y otros animales. (Ver: pág. 4, segundo párrafo):



Formula I

Tal y como se mostró mediante los ensayos biológicos, los compuestos de fórmula I, mostraron ser altamente potentes en la inhibición de los replicones del VHC, presentando unos valores de EC50 muy bajos de menos de 1 μ M, tal y como se detalla en la siguiente tabla, en donde se muestran ejemplos representativos de los compuestos de Formula I-III en donde A representa un EC50 por debajo de 1 μ M, B representa un EC50 entre 1 y 10 μ M, y C representa un EC50 entre 10 y 100 μ M. (Pág. 149, Tabla)

Ejemplo No.	EC ₅₀ , μ M
2	C
3	C
4	C
5	C
6	A
12	B
13	B

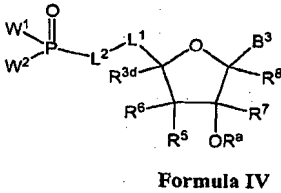
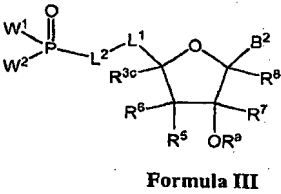
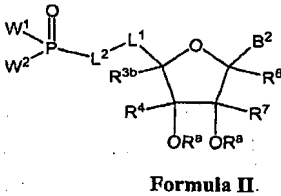
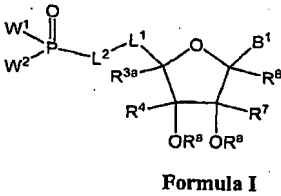
Así mismo, los ensayos biológicos también permitieron establecer que los compuestos de la invención son eficaces en la inhibición de la NS5b polimerasa, ya que los valores de IC50 presentados estuvieron preferiblemente por debajo de 10

μM. Por ejemplo, el compuesto 17 tiene un IC50 por debajo de 1 μM. (Pág. 148, último párrafo hasta Pág. 149, primer párrafo).

Por último en el ensayo de actividad antiviral en un modelo en ratón de infección por el virus del dengue, las reducciones en viremia fueron más típicamente de 20 a 30 veces, con una administración de entre 5 y 50 mg/kg de los compuestos de la invención dos veces al día (Pág. 148, tercer párrafo).

4.2 Consideraciones acerca del documento D1.

Por su parte el documento D1 hace referencia a estructuras según las fórmulas I, II, III y IV:



El documento D1 establece que dichos compuestos son útiles en el tratamiento de VHC porque inhiben la polimerasa NS5b (Pág. 2, líneas 15 a 19).

Los ensayos biológicos presentados en dicho documento D1, muestran que los valores para EC50 fueron menores a 1000 μM, y algunos compuestos mostraron valores de alrededor de 250 μM. En general en la tabla 3E muestra los porcentajes de inhibición para algunos de los compuestos representativos (Pág. 274 línea 20 hasta pág. 275, Tabla 3E):

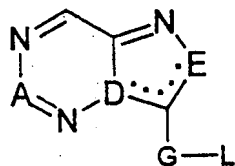
Compound	Concentration tested (micromolar)	% Inhibition of replicon
8.3	250	18.5
9.5	50	1.1
2.5	250	23.6
5.2	250	27.2
5.3	250	31.9
32.4	250	14.8
32.5	500	37.5

Adicionalmente, en la tabla 2E, se muestran los porcentajes de inhibición de la polimerasa:

Compound	Concentration tested (micromolar)	% Inhibition of polymerase
9.4	200	65.5
2.4 diphosphosphonate	200	40.2

4.3 Consideraciones acerca del documento D2.

De otro lado, el documento D2 hace referencia a compuestos de fórmula I, los cuales son inhibidores directos o indirectos de las AMPDA o ADA y son adecuados para su uso como herbicidas.



(I)

4.4 Diferencias entre la solicitud en cuestión y la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

En el examen realizado, el Señor Examinador asegura que una persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a emplear el anillo imidazol o el anillo triazol en la nucleobase del documento D1.

Sin embargo, con referencia a dicha afirmación, me permito amablemente llamar la atención del señor Examinador al hecho de que **NO** existe motivación alguna para que a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 el solicitante pueda lograr obtener los compuestos de la invención,

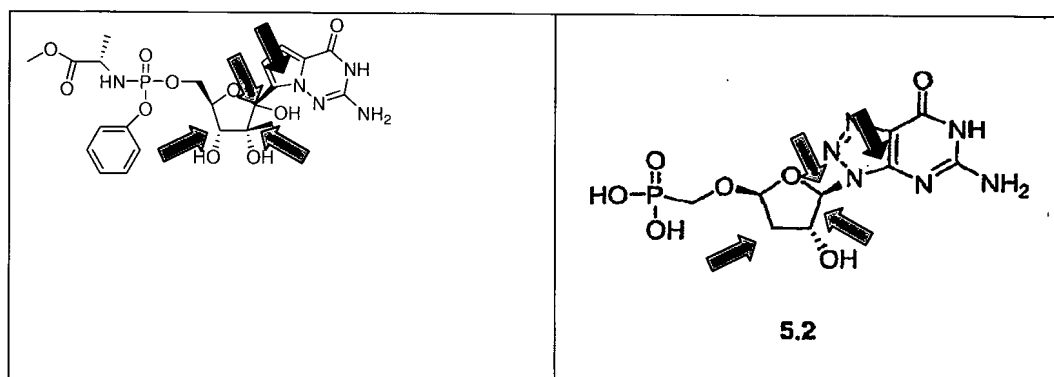
- En primer lugar, y como consecuencia de una atenta revisión del documento D1 y del gran número de estructuras que abarca, se puede establecer que en ninguna parte se encuentran divulgados y **tampoco se sugieren los compuestos específicos que se reclaman**, es decir los compuestos de fórmula I, y mucho menos se hace referencia a su conformación estereoquímica.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que existen diferencias estructurales significativas entre los compuestos revelados en los documentos

citados y aquellos que son reclamados por la solicitud en estudio que hacen que la persona versada en la materia no pueda derivar de manera evidente las enseñanzas de este documento, solo o en combinación, para obtener los compuestos de la invención, especialmente como se encuentran definidos en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial.

Las mencionadas diferencias consisten principalmente en que en los compuestos preferidos de D1 siempre el anillo de 5 miembros es un triazol. Adicionalmente, en la estructura definida en la fórmula I de la presente invención, el anillo de cinco miembros **siempre** irá unido al anillo de seis miembros a través de uno de sus Nitrógenos (como se muestra por la flecha de color verde) a diferencia de los compuestos de D1 en los que se une a través de átomos de carbono, además, al menos uno de los radicales R3 o R4 siempre va a estar presente (como se muestra por la flecha de color rojo), mientras en los compuestos de D1 esa posición no está sustituida; lo mismo ocurre con los radicales R1 y R2 (como se muestra por la flecha de color azul). Por último la posición R6 (como se muestra por la flecha de color naranja) en los compuestos de la invención siempre está sustituida mientras que en los de D1 dicha sustitución no se contempla.

Compuesto de la invención (Reivindicación 11)	Compuesto de la anterioridad D1
17	2.4



- En segundo lugar, y como consecuencia de una atenta revisión del documento D2, se puede establecer que **dicho documento se refiere a un campo técnico diferente al de la presente invención ya que abarca un amplio grupo de nucleobases que tienen actividad herbicida mediante la inhibición directa o indirecta de las AMPDA o ADA.**

Adicionalmente, la persona del oficio normalmente versada en la materia, no podría derivar los compuestos de la invención a partir del centenar de posibilidades de combinación de los diferentes radicales de D2, y llegar así a los compuestos de la invención, y aún más prever que dichos compuestos pudieran tener actividad antiviral cuando claramente se establece que los compuestos de D2 son usados como herbicidas.

Por lo tanto, D2 no corresponde a una referencia que sería consultada por la persona versada en la materia interesada en obtener un compuesto inhibidor de las polimerasas de ácidos nucleicos virales, particularmente ARN polimerasa dependiente de ARN del VHC.

- Consecuentemente, y teniendo claro que los compuestos de la invención no pudieron derivarse de las enseñanzas de D1 y D2, es importante resaltar que tal y como se mostró mediante los ensayos biológicos, los compuestos de fórmula I, mostraron ser **altamente potentes en la inhibición de los replicones del VHC**, presentando unos valores de EC50 muy bajos, como en el caso de compuestos representativos como el Compuesto 6 para el que se obtuvo un EC50 de menos de **1 µM**, o de los Compuestos 12 y 13 con valores de EC50 entre 1 y 10 µM, (Ver tabla en el numeral 4.1 del presente memorial).

Lo anterior en comparación con los compuestos de D1 en los que, bajo las mismas condiciones de ensayo, fueron obtenidos valores de EC50 de alrededor de **250 µM**, demuestra la **superioridad y potencia de los compuestos de la**

invención en la inhibición de los replicones del VHC. Más específicamente D1 muestra que a concentración de 250, los porcentajes de inhibición de replicón obtenidos estuvieron entre 14.8 y 31.9% (Ver enseñanzas y tabla en el numeral 4.2 del presente memorial).

Así mismo, los ensayos biológicos también permitieron establecer que **los compuestos de la invención son más eficaces en la inhibición de la NS5b polimerasa**, ya que los valores de IC50 presentados estuvieron preferiblemente por debajo de 10 μ M. Por ejemplo, el compuesto 17 tiene un IC50 por debajo de 1 μ M. (Pág. 148, último párrafo hasta Pág. 149, primer párrafo). Esto comparado con los datos arrojado para los compuestos de D1 en los que por ejemplo para el compuesto 2.4 a 200 μ M solamente se obtuvo un porcentaje de inhibición de polimerasa de 40.2% demuestra la superioridad **de los compuestos de la invención en la inhibición de la NS5b polimerasa.**

En conclusión, resulta evidente y claro que una persona normalmente versada en la materia no lograría obtener los compuestos que se pretenden proteger, los cuales son potentes inhibidores de las polimerasas de ácidos nucleicos virales, particularmente ARN polimerasa dependiente de ARN del VHC, a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

5. CONCLUSIÓN.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, y de conformidad con los argumentos técnicos presentados para demostrar el nivel inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

6. Anexo al presente memorial me permito presentar copia del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por **13** reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado;

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



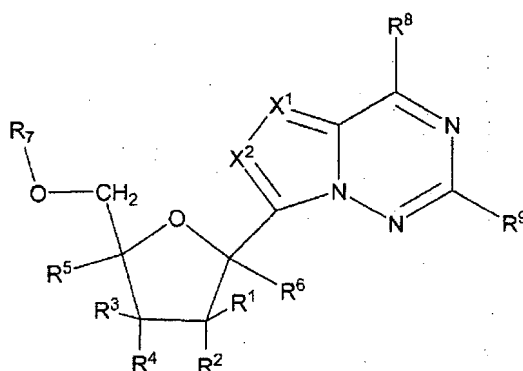
ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

caracterizado porque:

R¹ es H, CH₂OH, o alquilo (C₁-C₈);

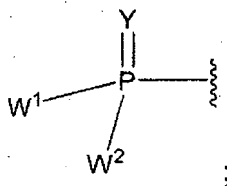
cada R², y R⁴, es independientemente OR^a, o R² and R⁴ al ser tomados juntos son -O(CO)O- o -O(C(CH₃)₂)O-;

cada R³, y R⁵ es H;

R⁶ es OR^a, N₃, CN, alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈)sustituido, o alquino(C₂-C₈);

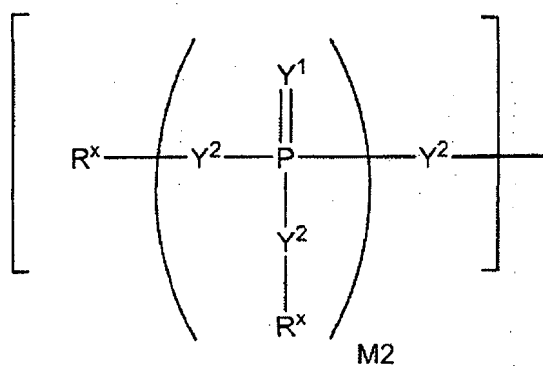
cada R^a es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), aril-alquilo(C₁-C₈) o -C(=O)R¹¹;

R⁷ es H, o



Y es O;

W¹ y W², al ser tomados juntos, son -Y³(C(R^y)₂)₃Y³-; o uno de W¹ o W² junto con ya sea R³ o R⁴ es -Y³- y el otro de W¹ o W² es Fórmula Ia; o W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



Formula Ia

en donde:

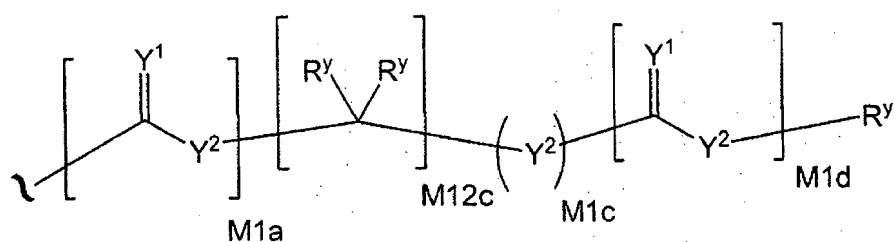
cada Y^1 es O;

cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, o S;

cada Y^3 es independientemente O, S, o NR;

M2 es 0, 1 ó 2;

cada R^x es H o un grupo de fórmula:



en donde:

cada M1a, M1c, y M1d es independientemente 0 ó 1;

M12c es 0, 1 o 2;

cada R^y es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8)sustituido, arilo(C_6-C_{20}), arilo(C_6-C_{20})sustituido o heterociclilo(C_2-C_{20});

cada R es independientemente H o alquilo(C_1-C_8);

cada X^1 o X^2 es independientemente $C-R^{10}$ o N;

R^8 es $NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_n$ -alquilo(C_1-C_8), OR^{11} , SR^{11} o NHDMT;

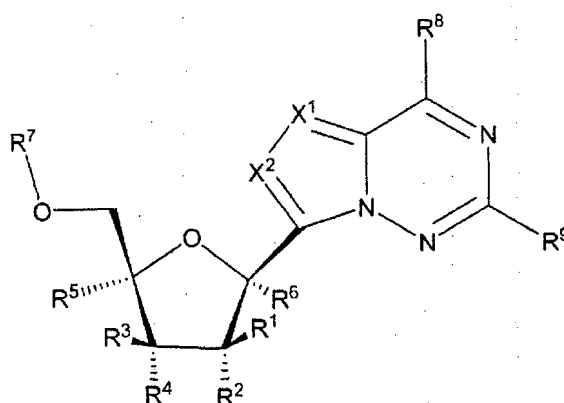
cada n es independientemente 0, 1 o 2;

R^9 es H, $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} , SR^{11} o $NHDMTr$;

R^{10} es H

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), o aril-alquilo(C_1-C_8).

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la Fórmula II



Formula II

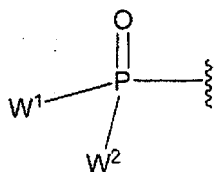
En donde X^2 es $C-R^{10}$.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde R^9 es H o $NR^{11}R^{12}$.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R^2 y R^4 son cada uno OR^a .
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en donde R^2 y R^4 son OH.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde X^1 es N.

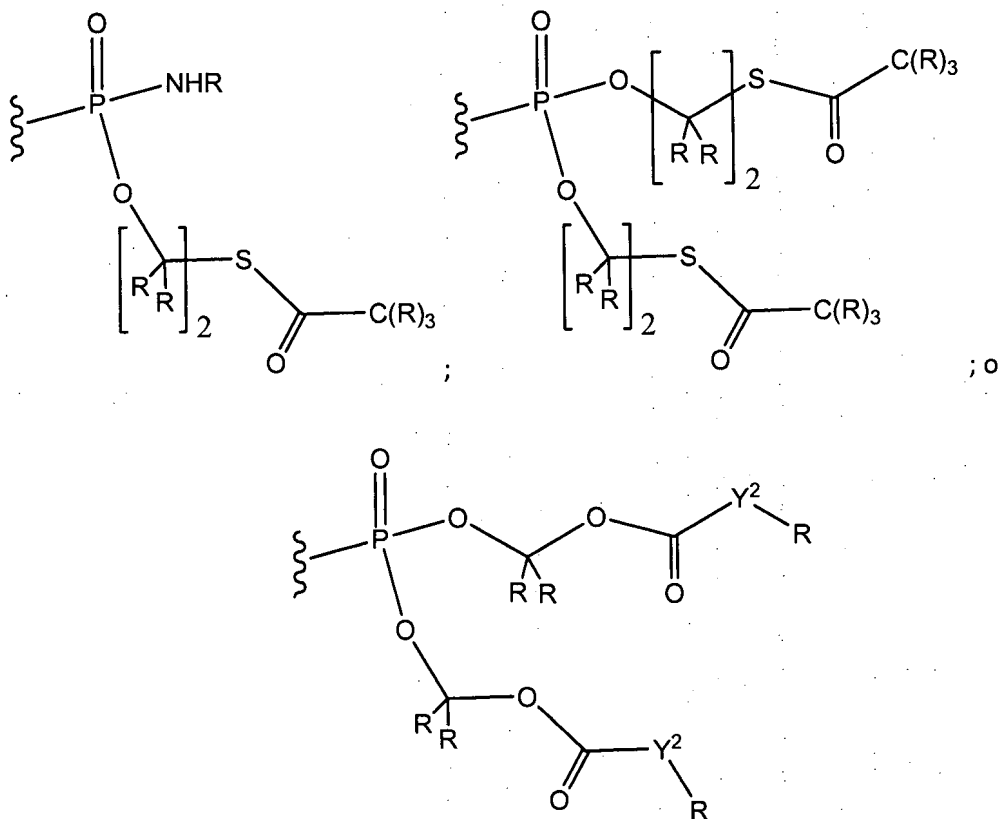
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde X^1 es C-H.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en donde



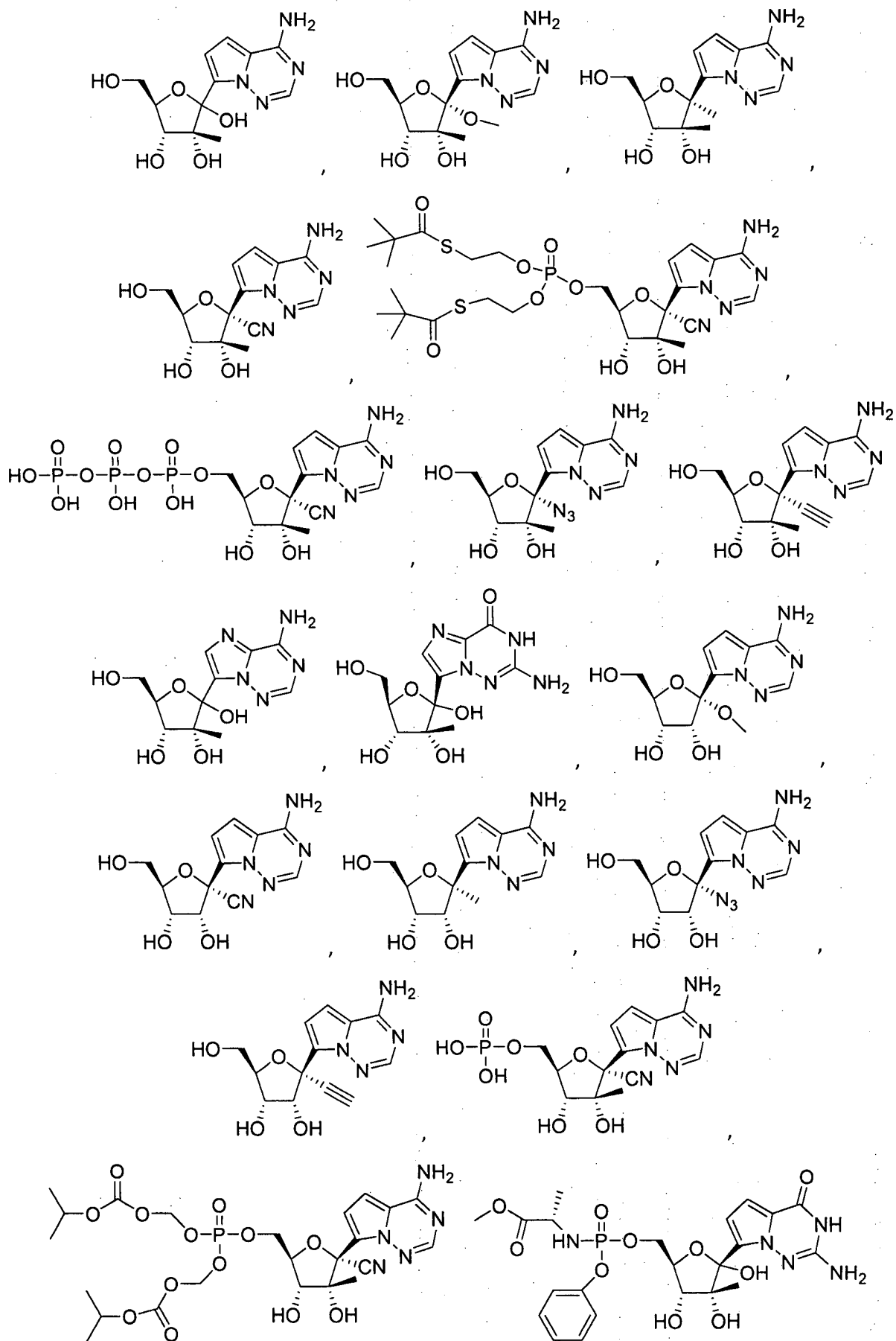
se selecciona de

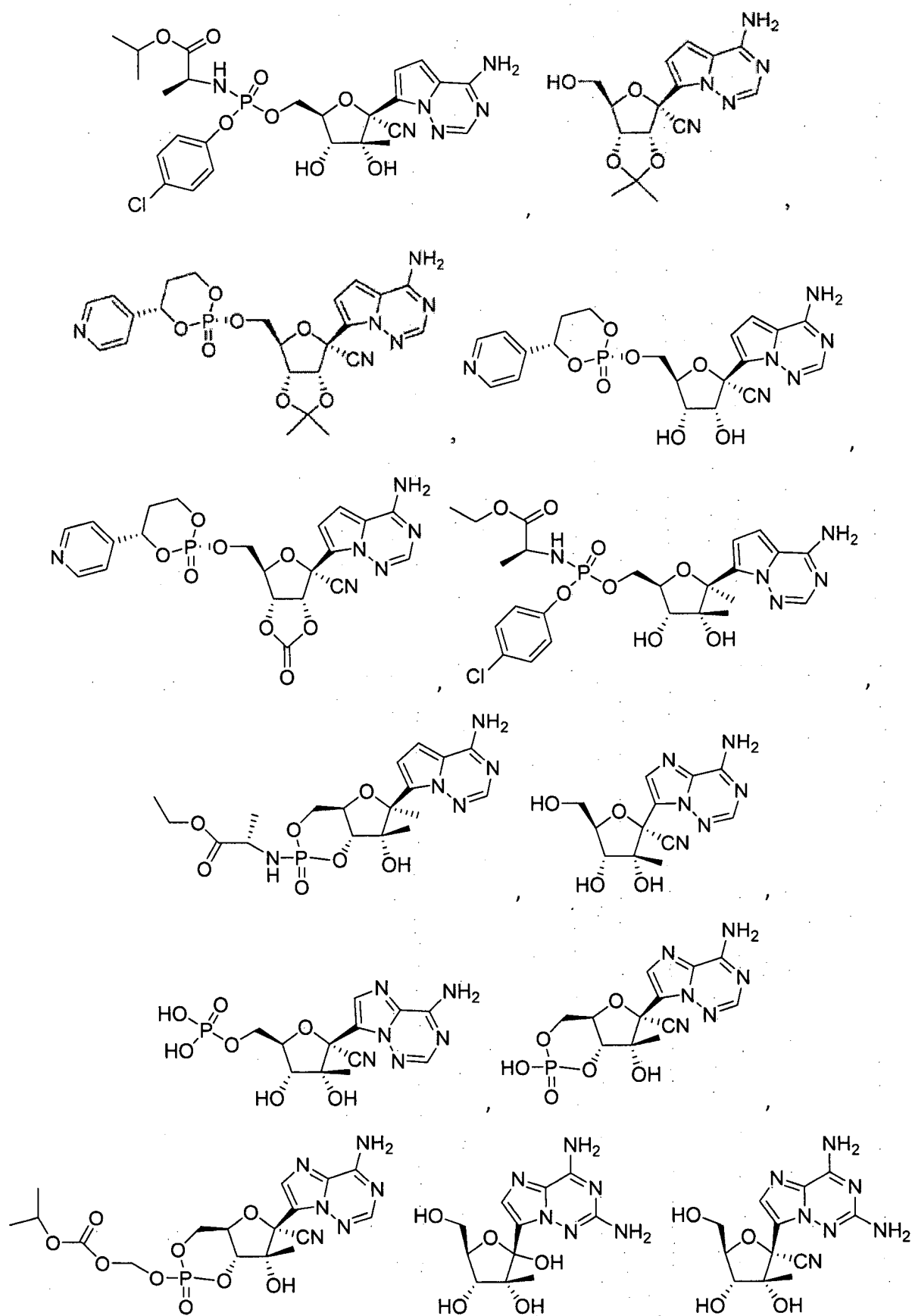


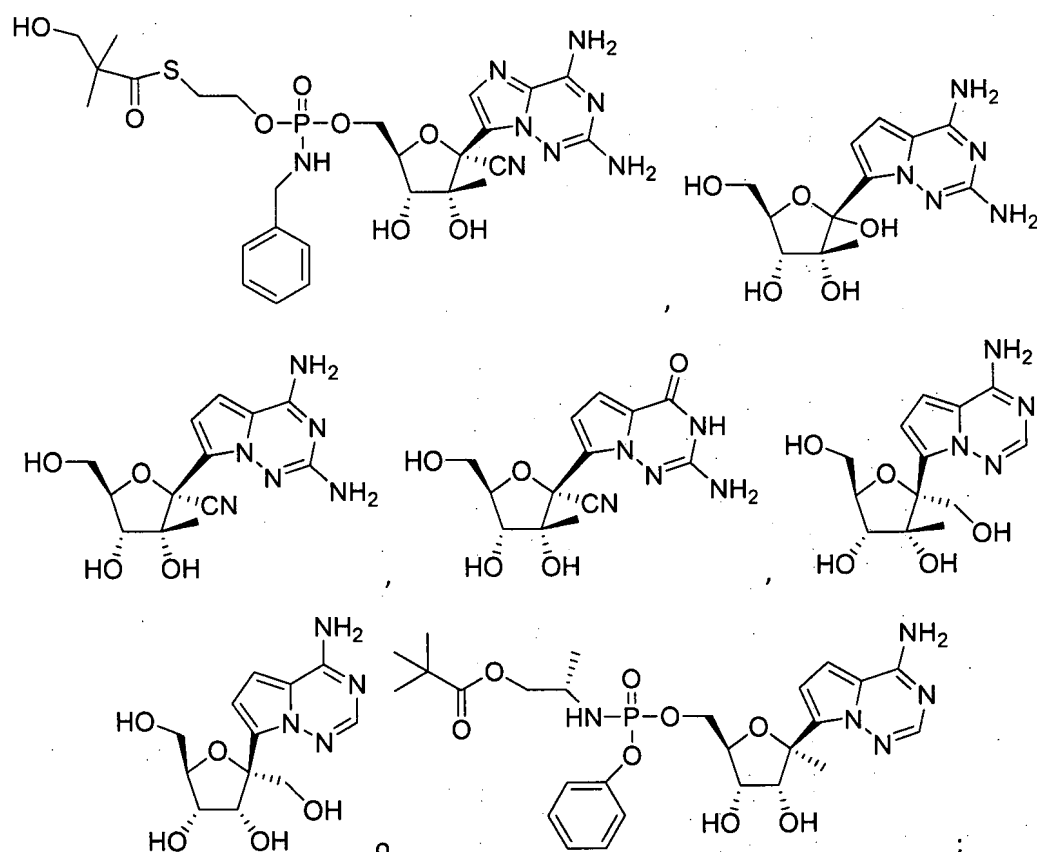
en donde Y^2 es, independientemente, un enlace, O, o CR_2 .

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R^7 es H.

11. Un compuesto que es:







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

13. La combinación farmacéutica de la reivindicación 12 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de:

a) Interferones, incluyendo rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferon alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, y albuferon;

b) análogos de ribavirina, los cuales incluyen rebetol, copegus, VX- 497, y viramidina (taribavirina);

- c) inhibidores de la proteasa NS3, los cuales incluyen SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065;
- d) inhibidores de NS5a, los cuales incluyen A-831, A-689 y BMS-790052;
- e) inhibidores de la polimerasa NS5b, los cuales incluyen NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1 656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, y XTL-2125;
- f) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, los cuales incluyen MX-3253 (celgosivir) y UT-231B;
- g) inhibidores de ciclofilina;
- h) hepatoprotectores, los cuales incluyen IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451;
- i) inhibidores no-nucleósidos del VHC, los cuales incluyen derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina y;
- j) otros fármacos para tratar el VHC, los cuales incluyen zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, y NIM811.