

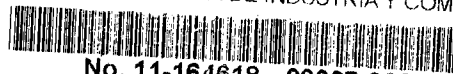
1

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-164618- -00007-0000

Fecha: 2014-01-27 16:13:50

Tra: 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 9

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GILEAD SCIENCES, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DERIVADOS DE 9,9-DIFLUORO-9H-FLUORENO QUE PRESENTAN ACTIVIDAD ANTIVIRAL".-Clase C07D 401/14.-Expediente número 11-164.618.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 29 de octubre de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **20422**, en relación con el Título de la solicitud, la Claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, reivindicaciones relativas a Usos, la Unidad de Invención 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. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

3.1. **Título de la solicitud**

En conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador sugiere que este sea corregido, ya que sería muy general no estaría definiendo el objeto de la solicitud.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de manera que este se refiera a las características particulares de la materia para la cual se busca protección. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

**"COMPUESTOS DERIVADOS DE 9,9-DIFLUORO-9H-FLUORENO QUE PRESENTAN
ACTIVIDAD ANTIVIRAL"**

Sobre este particular me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la presente invención, y por lo tanto dicho nuevo título supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

3.2. Capítulo Reivindicatorio

De otra parte, con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que las reivindicaciones 1 a 14 carecerían de concisión ya mencionan términos que darían lugar a múltiples opciones de posibles compuestos, por lo que sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados.

De igual forma, el Señor Examinador afirma que las reivindicaciones 16 y 18 a 22 que reclaman una composición no se encuentran debidamente ejemplificadas en la memoria descriptiva.

De acuerdo con la anterior objeción, me permito manifestar que las mencionadas reivindicaciones 16 y 18 a 22 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con el presente memorial.

Asimismo, el señor Examinador señala que las reivindicaciones 7 a 10 y 15 que reclaman un profármaco, no se encuentran sustentadas en el capítulo descriptivo.

En relación a esta objeción, me permito aclarar que las mencionada reivindicaciones 7 a 10 y han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

Finalmente, el Señor Examinador afirma que las reivindicaciones 19 a 22 carecen de claridad debido que los componentes de la composición no pueden ser definidos en términos de su actividad farmacológica.

En este sentido dichas reivindicaciones 19 a 22 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio modificado.

Tomando en consideración estas objeciones me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al anterior, el cual fue **significativamente restringido** y se refiere de forma clara y concisa a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En conexión con el referenciado capítulo reivindicatorio modificado, me permito resaltar que este no se constituyen de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa los compuestos de fórmula I que son objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, en donde se han restringido significativamente la definición de A15, V, de acuerdo con los compuestos de la página 332.
- **Reivindicación 2.** Se ha eliminado del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 3 (Nueva reivindicación 2).** Corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada.
- **Reivindicación 4 (Nueva reivindicación 3).** Corresponde a la reivindicación 4 actualmente presentada y muestra soporte en la página 327 de la memoria descriptiva.
- **Reivindicación 5 (Nueva reivindicación 4).** Corresponde a la reivindicación 5 actualmente presentada y muestra soporte en la página 327 de la memoria descriptiva.
- **Reivindicación 6 (Nueva Reivindicación 5).** Corresponde a la reivindicación 6 actualmente presentada y muestra soporte en la página 327 de la memoria descriptiva.
- **Nueva Reivindicación 6.** Tiene como base la reivindicación 10, encuentra pleno soporte en la página 330 y 332 de la memoria descriptiva.
- **Reivindicaciones 7 a 13.** Han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 14 (Nueva Reivindicación 7).** Corresponde a la reivindicación 14 actualmente presentada y muestra soporte en la página 341 de la memoria descriptiva.
- **Reivindicación 15 (Nueva reivindicación 8).** Tiene como base la reivindicación 15 actualmente presentada y muestra soporte en la página 333 de la memoria descriptiva.
- **Nueva reivindicación 9.** Tiene como base la reivindicación 15 actualmente presentada.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **9 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la presente 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. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS**

De otro lado, respecto a las reivindicaciones 17 y 23 a 25 el Señor Examinador señala que se relacionan con un uso lo cual no es materia considerada como patentable.

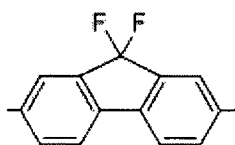
A este respecto, me permito destacar que dentro del ya señalado capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial, la materia considerada en las mencionadas reivindicaciones 17, 23 a 25 han sido **eliminadas**.

Por lo tanto, el mencionado capítulo reivindicatorio modificado no se refiere de ninguna manera a usos y se enmarca así dentro de lo establecido en los Artículos 14 y 21 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **UNIDAD DE INVENCION**

Adicionalmente, el Señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carecería de unidad de invención, toda vez que la fórmula Markush se ajusta a un a una fórmula A-B-C-D, lo que no permite definir un concepto común inventivo.

A este respecto me permito señalar que, tal como se discutió en el numeral 3.2 del presente memorial, a partir de las restricciones realizadas a las definiciones de los diferentes sustituyentes, **el capítulo reivindicatorio modificado centra su reclamación en compuestos de fórmula I, en donde A¹⁵ es:**



Consecuentemente, el capítulo reivindicatorio modificado se encuentra cobijado bajo el mismo concepto inventivo y por lo tanto dicho capítulo cumple a cabalidad con lo exigido por el Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

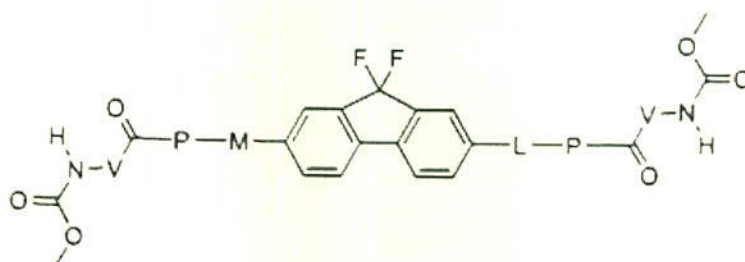
6. NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

De otro lado, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 1 a 16 y 18 a 22 de la presente invención carece de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos: **WO2008021927 (D1)** y **WO2009020828 (D2)**.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que una persona versada en la materia incluiría el benzoimidazolilo y un grupo triciclo en la estructura divulgada en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

A este respecto 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 estos documentos para obtener los compuestos de la invención, especialmente como se encuentran definidos en el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio se dirige de manera específica a compuestos de fórmula:



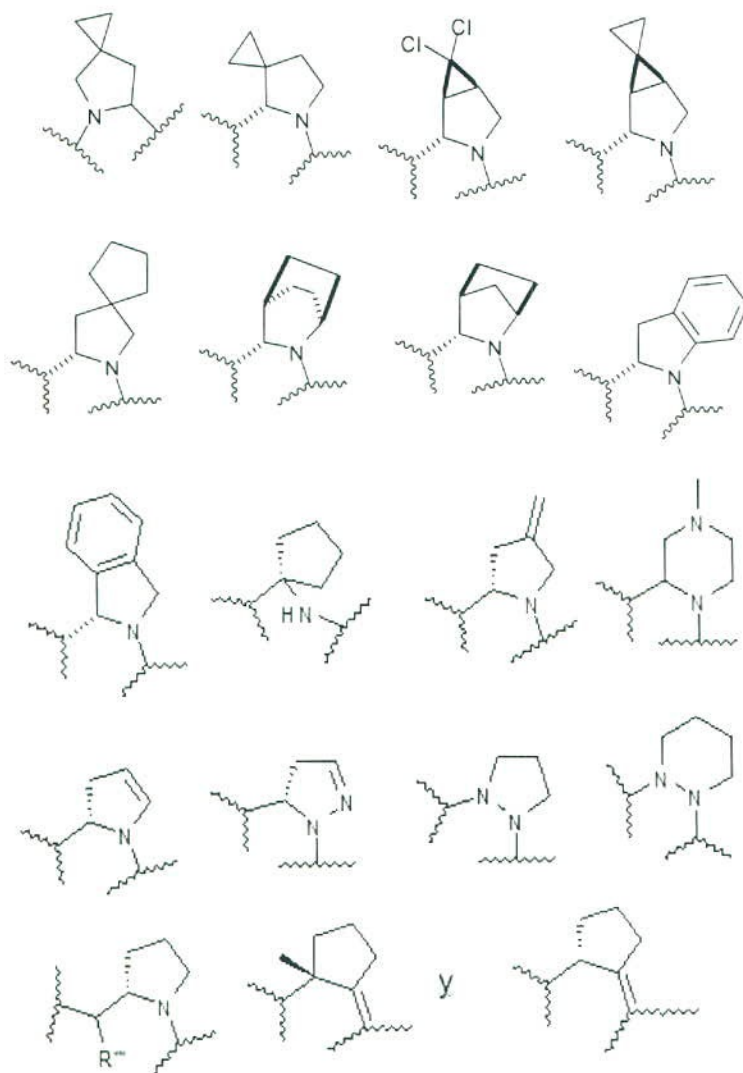
en la que específicamente:

cada **V** es independientemente alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono;

L es bencimidazolilo;

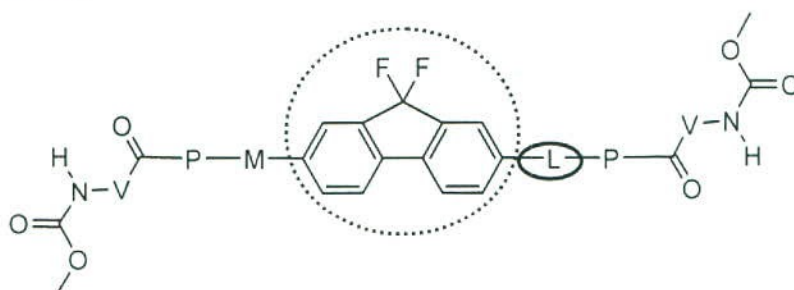
M es un anillo heteroarilo de 5 miembros;

cada **P** se selecciona independientemente de:



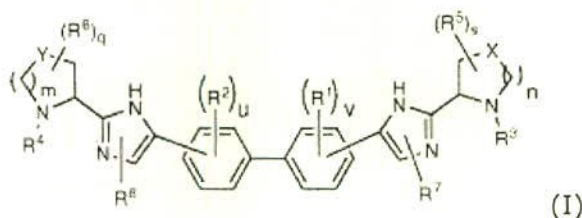
donde R''' es H o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal y como lo menciona el señor Examinador en su concepto técnico, los compuestos de la invención contienen **un tricyclo fusionado** además sustituido (ver Círculo punteado), enlazado directamente a L que corresponde a **un grupo bencimidazolilo** (ver círculo línea continua).



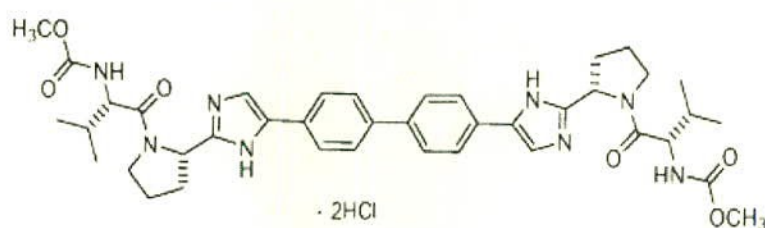
Compuesto de la presente invención

En contraste con lo anterior, el **documento D1** se refiere a estructuras cobijadas bajo la fórmula (I) (Pág. 2; línea 25-30):



En donde únicamente divulga compuestos que presentan en su estructura principal un núcleo de bifenilo.

De igual forma, el documento D2 enseña compuestos que presentan núcleo bifenilo como se muestra a continuación (Pág. 2):



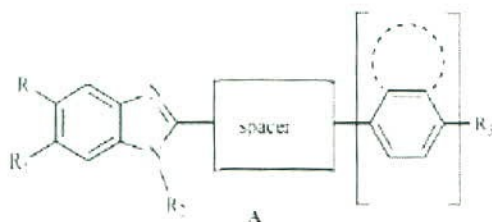
Asimismo, como se evidencia en las estructuras de los compuestos de los documentos D1 y D2 los cuales presentan el núcleo bifenilo, se observa notoriamente en éstos, la simetría del grupo imidazol el cual se encuentra sustituyendo a cada extremo del núcleo de bifenilo mencionado. Es así, como los compuestos de la invención difieren claramente de los compuestos conocidos en el estado del arte citado por el Señor Examinador.

De acuerdo con lo anterior, es oportuno aclarar que para la persona experta en la materia no existiría motivación para sustituir el núcleo de bifenilo por el núcleo 9,9-difluoro-9H-fluorenilo, como la persona normalmente versada en la materia creería, máxime si a partir de las enseñanzas de los documento D1 y D2 se establece que el bifenilo presenta actividad antiviral.

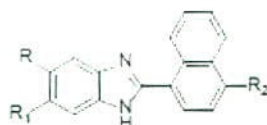
Asimismo, la persona normalmente versada en la materia no encuentra motivación para modificar sobre el anillo bifenilo, los sustituyentes simétricos de imidazol, con los sustituyentes asimétricos como se reclama actualmente en el capítulo reivindicatorio modificado. Es así como, la persona normalmente versada en la materia no realizaría estas sustituciones con la expectativa razonable de obtener compuestos que presenten actividad antiviral contra el virus HCV. Tan es así, que la persona normalmente versada en la materia tras la lectura atenta de los documentos D1 y D2, encontraría que el núcleo bifenilo y las sustituciones simétricas de imidazol, son necesarios para que dichos compuestos presenten la actividad conocida. Por lo tanto, los documentos citados por el Señor Examinador no divulgan o sugieren los compuestos tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial.

Adicionalmente, el Señor Examinador reconoce que el documento D1 no divulga un núcleo tricíclico ni la sustitución de benzoimidazol en la posición equivalente de "L". Aunque, el Señor Examinador afirma que sería obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia, sustituir el núcleo bifenilo por el núcleo tricíclico sustituido reclamado en la presente solicitud y sustituir uno de los anillos de imidazol por el benzoimidazolilo en la estructura divulgada en el documento D1, para llegar así a la materia reclamada en la reivindicación 1.

De esta forma, el señor Examinador cita el documento *Vitale et. Al.*, que revela compuestos que presentan actividad antiviral y menciona la siguiente estructura:



De acuerdo con lo anterior, de manera evidente ya sea solo o en combinación con los documentos D1 y D2, no sugieren a la persona normalmente versada en la materia a obtener los compuestos tal y como se reclaman en la presente solicitud. Además, Vitale et al., enseña únicamente síntesis de compuestos que presentan la siguiente estructura (ver Pág. 608):



En donde, **R₂** puede ser-H, -NO₂, -NH₂, y -NHCOCO₃, **R** puede ser-H, -CH₃, -Cl, y -CF₃, y **R₁** puede ser-H, -CH₃, y -Cl. Igualmente, refiere que los compuestos que presentan la estructura de fórmula general anterior, cuando (1) **R** y **R₁** son CH₃ y **R₂** es -H; (2) **R** es -Cl, **R₁** es -H, y **R₂** es -NH₂, y (3) **R** y **R₁** son -Cl y **R₂** es -NH₂, éstos exhiben actividad antiviral moderada (Pág. 608).

Por otra parte, el Señor Examinador afirma que "la utilización de puentes estructurales en compuestos antivirales sólo constituye una estrategia en el desarrollo de compuestos y los mismos no definen por si mismos las actividad inhibitoria sobre el virus de la hepatitis C y mediante diversas combinaciones de sustituyentes en el puente se alcanzan resultados comparables de inhibición"

No obstante, Vitale et al. no enseña ni sugiere los compuestos tal y como se reclaman en el nuevo capítulo reivindicatorio, que presenten un núcleo de 9,9-difluoro-9H-fluoreno. Por otra parte, teniendo en cuenta los compuestos específicos descritos en dicho documento y los compuestos que presentaron actividad antiviral moderada, es evidente

que dichos compuestos difieren estructuralmente de aquellos que se reclaman en la invención y que el naftaleno y el compuesto benzoimidazol en combinación con cada uno de los sustituyentes particulares para "R", son necesarios para la actividad antiviral. En consecuencia, a partir de las enseñanzas del documento de Vitale et al., el experto en la materia no encontraría motivación alguna para realizar todas y cada una de las modificaciones para llegar así a los compuestos reclamados en la presente solicitud.

En conexión con lo discutido anteriormente, es claro que ninguna de las enseñanzas de los documento citados por el Señor Examinador motivan a la persona normalmente versada en la materia a realizar todas y cada una de las modificaciones mencionadas en el presente memorial, con la amplia expectativa de obtener compuestos que presenten un núcleo tricíclico que comprenda 9,9-difluoro-9H-fluoreno y que además presenten actividad antiviral. En relación a esto, el Señor Examinador señala que los compuestos que presentan el bifenilo en su estructura, pueden exhibir valores de EC50 en un intervalo picomolar. Además, los compuestos divulgados en Vitale et al., que presentan un grupo bencimidazol unidos directamente a un grupo naftaleno exhibe valores de EC50 en intervalo micromolar (Tabla. 2; Pág. 612).

En consecuencia, y teniendo en cuenta la actividad antiviral "moderada" reportada para los compuestos de bencimidazol unidos a un grupo naftaleno divulgados en el documento Vitale et al., vale la pena preguntarse ¿qué motivaría a la persona normalmente versada en la materia para combinar un grupo bencimidazolilo y un triciclo, específicamente un núcleo que comprenda un grupo 9,9-difluoro-9H-fluoreno y no otro juego de anillos? máxime si se tiene en cuenta que los compuestos de los documentos D1 y D2 que presentan la actividad antiviral, comprenden en su estructura un grupo bifenilo sustituido simétricamente por el grupo imidazol, responsable de la actividad antiviral y que además ninguna de las anterioridades citadas sugieren particularmente un núcleo 9,9-difluoro-9H-fluoreno. Por lo tanto, las enseñanzas de los documentos D1, D2 y el documento Vitale et al., de forma independiente o en combinación no divulgan o sugieren todas y cada una de las modificaciones, para de esta manera llegar a los compuestos tal y como se reclaman en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial.

Adicionalmente, los inventores han encontrado sorprendentemente que el compuesto reclamado en la nueva reivindicación 8 presenta actividad antiviral en un intervalo picomolar (Pág. 1230).

Por otro lado, y dentro de este marco de ideas, me permito referirme además al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D2 los compuestos de fórmula I los cuales estén sustituidos tal y como aquellos que son objeto de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que dichos compuestos tendrían una excelente actividad antiviral, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

7. **CONCLUSIÓN**

Para finalizar me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos de fórmula I de la invención, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos de fórmula I que son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de estos documentos, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

8. Anexo me permito presentar copia de las páginas **1266 a 1268** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, conformado por **9** reivindicaciones.

6

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,



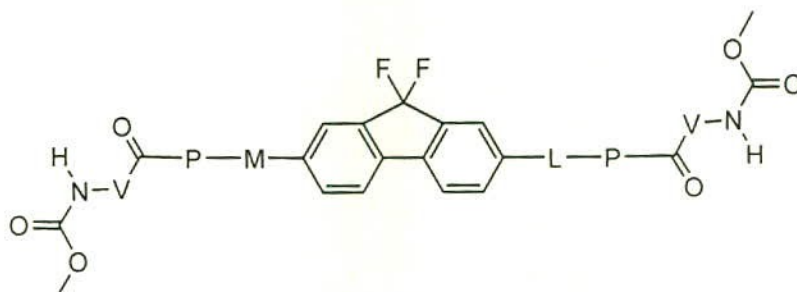
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloedacamacho.com**

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula:



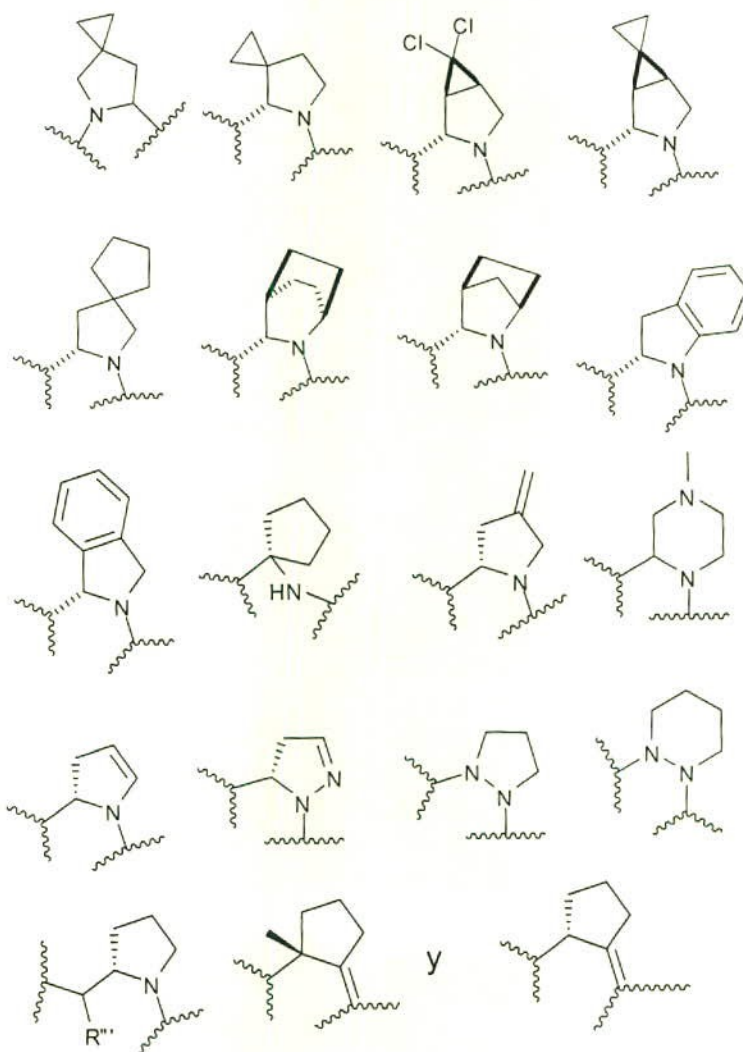
en donde:

cada V es independientemente alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono;

L es bencimidazolilo;

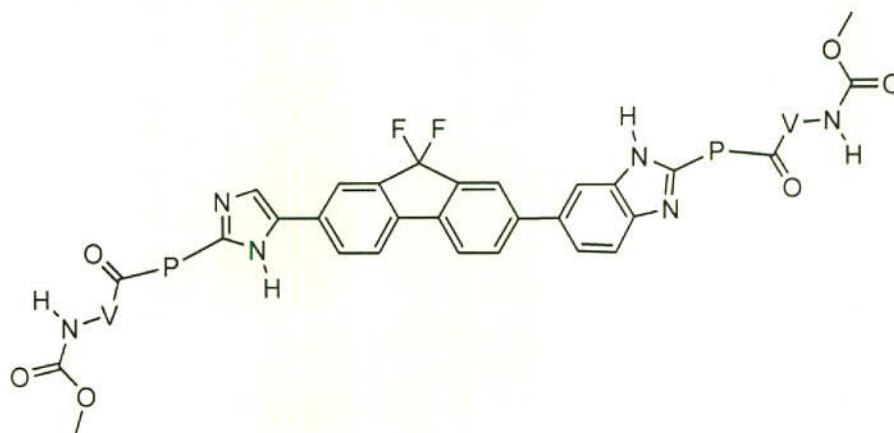
M es un anillo heteroarilo de 5 miembros;

cada P se selecciona independientemente de:



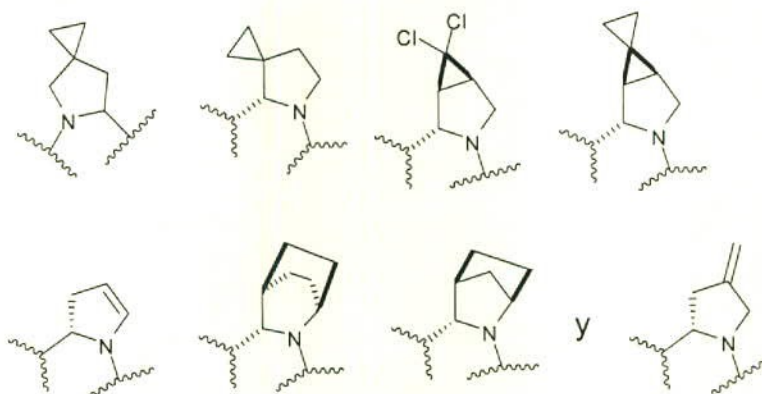
donde R''' es H o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que es:

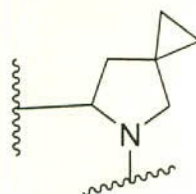


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

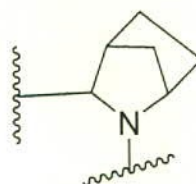
3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde P se selecciona de:



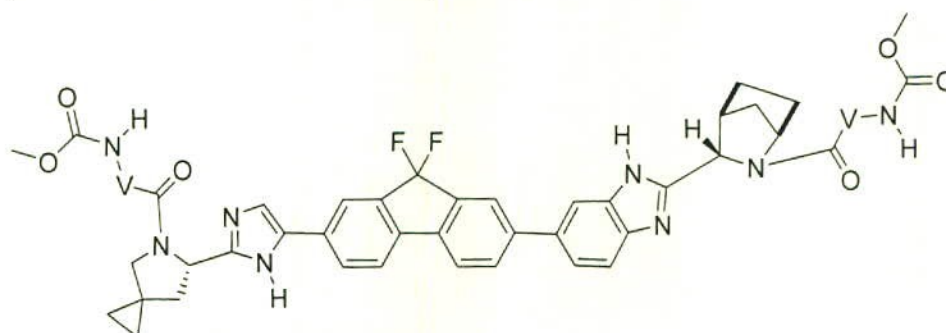
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde P es



5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde P es

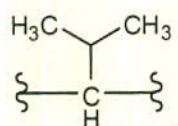


6. El compuesto de la reivindicación 1 que es:

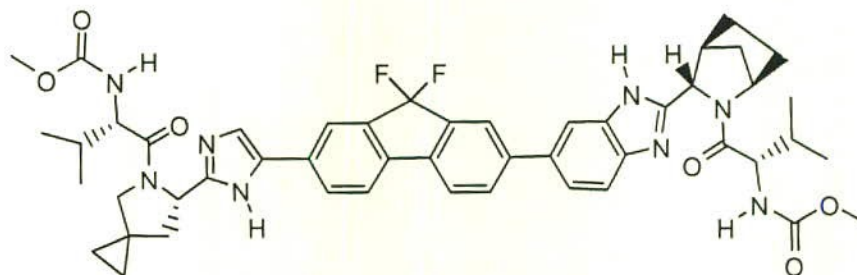


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en donde cada V es:



8. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de fórmula:

