

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. 12-067317- -00007-0000

Fecha: 2013-09-04 16:09:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

5.

Re: PI.-GILEAD SCIENCES, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DERIVADOS DE 6-AMINO-2-ALCOXI-7,9-DIHIDRO-8H-PURIN-8-ONA COMO AGONISTAS DE LOS RECEPTORES TRL".-Clase C07D 473/16.-Expediente número 12-067.317.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 11 de Junio de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **9982**, en relación con el Título de la solicitud, la Claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la presencia de reivindicaciones relacionadas con Materia Exceptuada de Patentabilidad, 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 6-AMINO-2-ALCOXI-7,9-DIHIDRO-8H-PURIN-8-ONA COMO AGONISTAS DE LOS RECEPTORES TRL".

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 4, 8, 9, 11 y 12 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.

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.

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:

- **Reivindicaciones 1 a 4.** Tienen como base las reivindicaciones 1 a 4 actualmente presentadas, donde se han restringido significativamente la definición de los radicales L^1 , R^1 , X^2 , X^1 , D^1 , D^2 , L^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 de acuerdo con los ejemplos específicos de las páginas 52 a 111 de la descripción. Adicionalmente, dicha restricción incluye una definición más específica de los diferentes términos objetados, por ejemplo, se reemplazó el término "arilo" por "arilo C_{6-12} "; "heteroarilo" por "heteroarilo C_{6-12} que tiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de O, N o S"; y "heterociclilalquilo" por "heterociclilalquilo C_{4-20} en donde el grupo heterociclilo incluye de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de O, N o S.

- **Reivindicaciones 5 a 7.** han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

- **Reivindicación 8 y 9 (Nuevas reivindicaciones 5 y 6).** Basadas respectivamente en las actualmente presentadas, cuya dependencia ha sido ajustada a la

nueva numeración. Adicionalmente se ha definido el número de carbonos para el alquileo y el arilo.

- **Reivindicación 10 (Nueva reivindicación 7).** Corresponde respectivamente a la actualmente presentada, cuya dependencia ha sido ajustada a la nueva numeración.
- **Reivindicación 11 y 12 (Nuevas reivindicaciones 8 y 9).** Basadas respectivamente en las actualmente presentadas, cuya dependencia ha sido ajustada a la nueva numeración. Adicionalmente se ha definido el número de carbonos para el alquileo y el arilo.
- **Reivindicaciones 13 y 14 (Nuevas reivindicaciones 10 y 11).** Corresponden respectivamente a las actualmente presentadas, cuya dependencia ha sido ajustada a la nueva numeración.
- **Reivindicación 15.** ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **11 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. **EXCEPCIÓN DE LA PATENTABILIDAD.**

De otra parte, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones 15, 16 y 20 actualmente presentadas están exceptuadas de patentabilidad por referirse a un método de tratamiento.

A este respecto, me permito resaltar que en mi memorial de 3 de Julio de 2012 realicé el pago correspondiente solamente a las reivindicaciones adicionales 11 a 14 y 18, por lo tanto las reivindicaciones 15, 16 y 20 a las que se refiere el señor Examinador no debieron ser objeto de estudio.

Adicionalmente el capítulo reivindicatorio modificado que se está presentando junto con éste memorial tampoco hace ninguna referencia a dichos métodos de tratamiento y por lo tanto se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS.**

De otro lado, respecto a las reivindicaciones 17 a 19 y 21 el Señor Examinador señala que se relacionan con un uso lo cual no es materia considerada como patentable.

A este respecto, me permito resaltar que en mi memorial de 3 de Julio de 2012 se realizó el pago correspondiente solamente a las reivindicaciones adicionales 11 a 14 y 18, por lo tanto las reivindicaciones 17, 19 y 21 a las que se refiere el señor Examinador no debieron ser objeto de estudio.

Por otro lado, me permito destacar que dentro del ya señalado capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial, la materia considerada en la mencionada reivindicación 18 (correspondiente a la reivindicación 15 presentada con mi memorial de 3 de Julio de 2012) ha sido **eliminada**.

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.

6. **UNIDAD DE INVENCION.**

Adicionalmente, el Señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carecería de unidad de invención, toda vez que se referiría a dos grupos inventivos, así:

Grupo Inventivo 1: Compuestos de fórmula I, en donde X^2 es N.

Grupo Inventivo 2: Compuestos de fórmula I, en donde X^2 es C-R⁵.

A este respecto me permito señalar que, tal como se discutió en el numeral 3 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 X^2 es N** (Grupo 1 definido por el señor Examinador).

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.

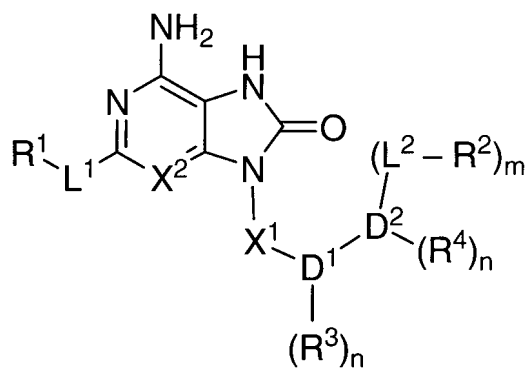
7. **NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD.**

De otro lado, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 1 a 5 y 7 a 21 de la presente invención carece de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos: **WO2008004948 (D1)** y **JP2004137157 (D2)**.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que una persona versada en la materia al observar la actividad ya conocida de los compuestos de fórmula I de D1, habría podido modificar tales compuestos con las enseñanzas de D2, particularmente proponiendo sustituyentes de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1.

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 I:



I

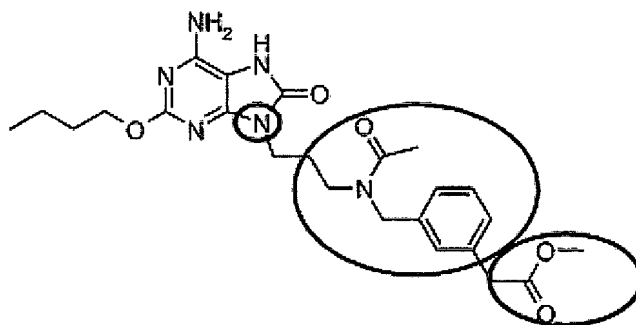
en la que específicamente:

L^1 es -O-; R^1 es alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} o heterociclilalquilo C_{4-20} , donde cada grupo heteroalquilo incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y donde cada grupo heterociclilo incluye de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de O, N o S; X^2 es N; X^1 es alquileno C_{1-6} ; D^1 es arilo C_{6-12} o heteroarilo C_{6-12} que tiene de 1 a 6 heteroátomos

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



En donde, los compuestos preferidos comparten la siguiente estructura: (Pág. 50, ejemplos 21):



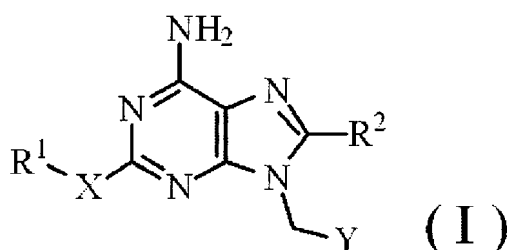
Ejemplo 21 de D1

Donde claramente puede observarse que dichos compuestos contienen solamente un grupo arilo/heteroarilo unido a la adenina en la posición 9 (Ver círculo verde) y dicha unión se hace no a través de un alquileo como en los compuestos de la invención, sino a través de un grupo amino NR4 el cual corresponde a **X2** en la formula I del documento D1(Ver círculo rojo).

Al respecto muy respetuosamente me permito afirmar que el análisis del señor Examinador se enfoca en destacar que el Z1 para el documento D1 es un alquileo, y parece ignorar la presencia del grupo **X2**.

Adicionalmente, el señor examinador señala en su tabla que los compuestos del documento D1 contienen un grupo COOR2 unido al arilo (Ver círculo azul), al igual que en los compuestos de la invención, sin embargo llamo la atención hacia el capítulo reivindicatorio modificado, en donde **dicho grupo COO- fue eliminado de las definiciones para R4**.

Por su parte, el **documento D2** abarca estructuras de fórmula:



Dichas estructuras, difieren a su vez de los compuestos de la invención principalmente en que R2 en D2 **NUNCA** permite formar un carbonilo (C=O) con el carbono al cual está unido, como en los compuestos de la presente invención (Ver posición 8 en la adenina de los compuestos de la invención), y además porque Y en la fórmula I de D2, puede ser **cualquier radical elegido entre un extenso grupo** que se lista desde la **página 18 hasta la página 107** del documento D2, entre el que se encuentran grupos arilo pero no menciona que los **dos grupos arilo/heteroarilo están unidos directamente a un alquileo** ubicado en la posición 9 de la adenina (Ver círculo verde) y que además el segundo anillo puede estar unido a un Nitrógeno (Ver círculo azul) tal y como se divulga en los compuestos de la presente invención.

Ahora bien, en el análisis de Nivel inventivo presentado por el señor Examinador, se sugiere que las diferencias previamente mencionadas entre los compuestos de la invención y los del documento D1 son subsanadas por los compuestos divulgados en el documento D2, sin embargo me permito afirmar que tal y como se ha demostrado existen diferencias estructurales entre los compuestos de D1 y D2 y los compuestos de la invención, las cuales de ninguna manera habrían podido ser sugeridas por el estado de la técnica.

Además, es claro que las fórmulas generales I tanto del documento D1 como del documento D2 generan miles de compuestos como resultado de la sustitución de los diferentes radicales, razón por la cual, contrario a lo que afirma el señor examinador, una persona del oficio normalmente versada en la materia, no encontraría motivación para derivar los compuestos de la invención a partir de D1, y mucho menos en combinación con las enseñanzas del documento D2 sino que necesitaría realizar pasos adicionales a nivel experimental para elegir los radicales específicos y combinarlos de manera tal, que lleve a la obtención de los compuestos de fórmula I de la presente invención.

Adicionalmente, el alcance de los citados documentos D1 y D2 es muy amplio y una persona versada en la materia partiendo de dichas enseñanzas nunca podría haber llegado a la solución planteada por la presente solicitud.

De esta manera cabe preguntarse, ¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, escogiera específicamente los **dos grupos arilo y los uniera directamente al alquileo** (Ver círculo rojo) ubicado en la posición 9 de la adenina (Ver círculo verde), en donde el segundo arilo estuviera **unido a un Nitrógeno** (radical R2) **a través de un alquileo** (Ver círculo azul), en vez de cualquier otra estructura química?, ¿por qué dicha persona versada en la materia decidiría modificar dicha adenina incorporando en su posición 9 los

radicales previamente mencionados, y no cualquier otro juego de anillos presentes en los compuestos de D2?

Por último, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para llegar a la estructura de la reivindicación 1, sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de D1 y D2, y modificándolas de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estas modificaciones resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

Consecuentemente, **las enseñanzas del documento citado D1 en combinación con las enseñanzas del documento D2 no podría llevar de ninguna manera a que la persona versada en la materia inequívocamente obtuviera los compuestos de fórmula I de la presente solicitud, especialmente como son definidos dentro del capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial.**

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*:

"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.

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

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 farmacológica al inducir la producción de IFN- α con concentraciones mínimas de $\leq 1\text{nM}$ (Ver Páginas 111 a 113 de la descripción), es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

8. **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.

9. Anexo me permito presentar copia de las páginas **115 a 116** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, conformado por **11** reivindicaciones.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

10. 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,

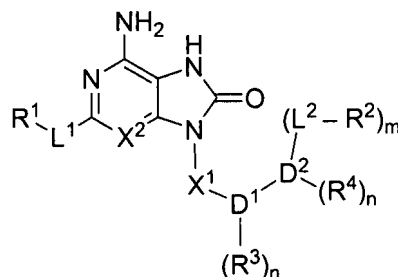


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

REIVINDICAMOS:

1. Un compuesto de la Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

L¹ es -O-;

R¹ es alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ o heterociclilalquilo C₄₋₂₀, donde cada grupo heteroalquilo incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y donde cada grupo heterociclilo incluye de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de O, N o S;

X² es N;

X¹ es alquileo C₁₋₆;

D¹ es arilo C₆₋₁₂ o heteroarilo C₆₋₁₂ que tiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de O, N o S;

D² es arilo C₆₋₁₂ o heteroarilo C₆₋₁₂ que tiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de O, N o S;

cada L² es independientemente alquileo C₁₋₆;

cada R² es independientemente -NR⁶R⁷;

m es 1 ó 2;

cada R³ y R⁴ es independientemente halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -OR⁸ o -CN;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, según el tamaño de los D¹ y D² anulares representados, de modo que suficientes puntos de unión estén presentes para cada R³ y R⁴;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆; o

R⁶ y R⁷, tomados juntos con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterociclo de 3 a 8 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N; o

R⁷ tomado junto con D², L² y el N al que tanto R⁷ como L² están unidos forma un heterociclo o un heteroarilo de 5 a 15 miembros que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N; y

R⁸ es alquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

5 n es 0, 1 ó 2.

3. Un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

10 R⁶ y R⁷, tomados juntos con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 8 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S o P.

15 4. Un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

 R⁶ es alquilo C₁₋₆, y

 R⁷ tomado junto con D², L² y el N al que tanto R⁷ como L² están unidos forma un heterociclo o un heteroarilo de 5 a 15 miembros que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S o P.

20

5. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde X¹ es alquileo C₁₋₆.

6. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, donde D¹ es arilo C₆₋₁₂.

25 7. El compuesto de la Reivindicación 6, donde D¹ es fenilo.

8. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde D² es arilo C₆₋₁₂.

9. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde L² es alquileo C₁₋₆.

30

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 9 y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. La composición farmacéutica de la Reivindicación 10, que además comprende uno o
35 más agentes terapéuticos adicionales.