

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2017/0010162

Solicitud de Patente de Invención titulada: “NUCLEÓTIDOS DE PURINA β -D-2'-DEOXI-2'- α -FLUORO-2'- β -C-SUSTITUIDO-2-MODIFICADO-N⁶-SUSTITUIDO Y COMPOSICIONES DE LOS MISMOS”

Solicitante: ATEA PHARMACEUTICALS INC.

Nuestra Ref.: P2017/000209

RESPUESTA AL OFICIO No. 209, NOTIFICADO EL 26 DE FEBRERO DE 2019

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho dentro del plazo legal previsto en el Artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 1, 14 y 17 carecen de nivel inventivo a la luz de las patentes WO2010075554 (D1) y CN103980332 (D2) por las siguientes razones:

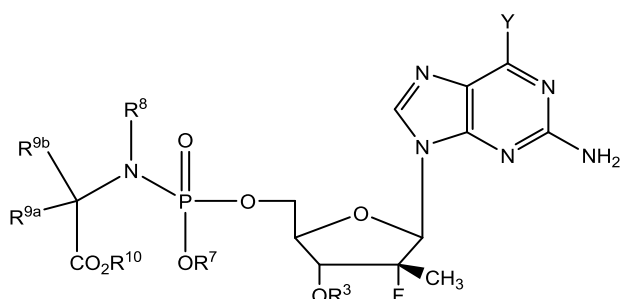
El Examinador considera a D1 como el arte previo más cercano a las Reivindicaciones 1, 14 y 17 de la invención porque divulga compuestos derivados de fosforamidatos aril adenosina útiles para tratar afecciones producto de una infección producida por el virus de la hepatitis C, el virus del oriente del Nilo, el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el rinovirus, el virus del polio, el virus de la hepatitis A, el virus de la diarrea bovina y el virus de la encefalitis japonesa. De acuerdo con el Examinador, D1 además divulga que la actividad IC₉₀ sobre la replicación del virus de la hepatitis C está comprendida entre 0,002 μ M-0,71 μ M.

La diferencia entre D1 y los compuestos de las Reivindicaciones 1, 14 y 17 consiste en que la posición 6 del anillo 2-amino-adenosina se enlaza a un grupo N-metil. No obstante, para el Examinador, esta diferencia no otorga un efecto técnico sobre la replicación del virus de la hepatitis C asociado a la diferencia expuesta, ya que los compuestos de la invención presentan una actividad IC₅₀/IC₉₀ comprendida entre 0,004 μ M $\geq$ 100 μ M y entre 0,0019

μM y $65,4 \mu\text{M}$, respectivamente, mientras que los compuestos revelados en D2 presentan una actividad IC_{50} menor a $1 \mu\text{M}$. Por lo tanto, el problema técnico es “cómo proporcionar un compuesto alternativo a partir del compuesto revelado en el documento D1”.

Sin embargo, D2 divulga compuestos que inhiben la replicación del virus de la hepatitis C los cuales enlazan en la posición 6 de su anillo 2-amino-adenosina un grupo N-metil. Por lo tanto, para el Examinador, una persona medianamente versada en la materia estaría motivada a reemplazar en la posición 6 del anillo derivado de 2-amino-adenosina divulgado en D1 el grupo O-CH_3 por un grupo N-metil de acuerdo con lo revelado en D2, llegando de manera obvia al objeto de la invención.

b- i) En primer lugar, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio reclama en su Reivindicación 1 un compuesto de Fórmula Ic:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Y es NR^1R^2 ;

R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , o arilo;

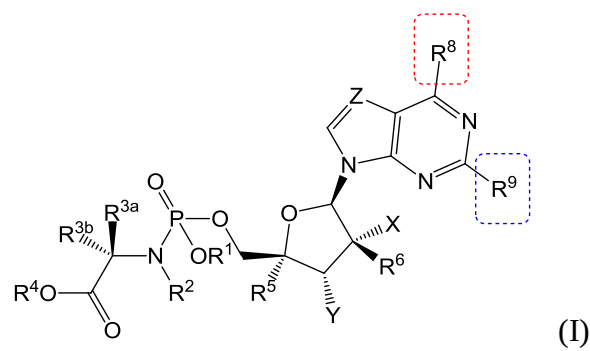
R^8 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

R^{9a} y R^{9b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , y cicloalquilo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , haloalquilo de C_{1-6} , o cicloalquilo de C_{3-7} .

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito identificar las diferencias estructurales entre el arte previo citado y los compuestos de la presente invención.

D1 divulga nucleosidos acíclicos de Formula I:



útiles en el tratamiento de cualquier condición resultado de una infección por el virus de la hepatitis C, el virus del oriente del Nilo, el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el rinovirus, el virus del polio, el virus de la hepatitis A, el virus de la diarrea bovina y el virus de la encefalitis japonesa. En particular, D1 divulga que R⁸ y R⁹ (recuadros rojo y azul, respectivamente) pueden ser independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR' o NR'₂, heterociclo nitrogenado, alquilC₁-C₆, alquilC₁-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alquenilC₂-C₆, alquenil halogenado (F, Cl, Br, I), alquenilC₂-C₆ tal como C≡CH, alquínil C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ halogenados (F, Cl, Br, I), CO₂H, CO₂R', CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, o CH=CHCO₂R'. En donde R' se selecciona de un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un alquilarilo, un aquíniloC₂-C₆ opcionalmente sustituido, un alqueniloC₂-C₆ opcionalmente sustituido o un acilo opcionalmente sustituido.

Es decir, que la Formula I divulga una amplia generalización de un gran número de posibles compuestos. En ese sentido, no hay en D1 ninguna enseñanza explícita en la cual R⁸ y R⁹ sean específicamente -NHMe y NH₂. Por lo tanto, se requiere de una serie muy grande de sustituciones para llegar a los compuestos de la presente invención. Una persona medianamente versada en la materia habría tenido que escoger justamente el grupo -NHR' en donde R' es un metil para la posición R⁸ y NH₂ para la posición R⁹, especialmente en combinación con la selección específica en donde R⁶ sea metilo y X sea flúor.

Adicionalmente, los únicos compuestos en D1 para los cuales hay datos biológicos se presentan en la Tabla 4, página 130 del Capítulo Descriptivo. Los compuestos 15, 16, 17, 23 y 24 son claramente diferentes porque son compuestos de fosfonato cíclicos mientras que los compuestos de la presente invención son acíclicos. Los compuestos acíclicos remanentes, es decir, los compuestos 11, 12, y 14 están sustituidos con un grupo OMe,



, o un OH en la posición R⁸. Adicionalmente, los compuestos preferidos en D1 están

sustituidos con un grupo -O(alquilo inferior), -OMet, -OEt, -OiPr, , -OBn, o un -OH en la posición R⁸. No obstante, esta lista de grupos preferidos no se incluye un -NHMe como el seleccionado en la presente invención.

Claramente, Gilead Pharmasset LLC, una compañía farmacéutica que tiene gran experiencia en terapia médica con nucleósidos y nucleótidos y vende entre los volúmenes más altos de los nucleósidos y nucleótidos terapéuticos comercialmente disponibles, consideró y seleccionó cuidadosamente ciertos sustituyentes R^8 para los compuestos presentados y omitió $-NHMe$. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia se vería motivada a alejarse del uso de $-NHMe$ como sustituyente para R^8 basándose en las enseñanzas y divulgaciones en D1.

En este sentido, me permito señalar que se ha observado repetida y sistemáticamente que lo que puede parecer un pequeño cambio en la estructura química de un nucleótido puede proporcionar resultados biológicos inesperados e importantes. De hecho, los expertos en la terapia con nucleótidos están muy familiarizados con el hecho de que pequeños cambios en la estructura de éstos pueden tener un gran efecto sobre la actividad biológica, la toxicidad y la farmacocinética. Por lo tanto, si Gilead Pharmasset LLC omitió el sustituyente $-NHMe$, es razonable concluir que dicha omisión fue una omisión cuidadosa. De modo que una persona versada en la materia estaría motivada a seleccionar un grupo alcoxi o un grupo  para la posición R^8 , y no un $-NHMe$.

Por otro lado, las enseñanzas en D2 no superan estas deficiencias no divulgadas en D1 porque D2 tampoco proporciona ninguna guía referente a tal sustitución en la posición 6 del anillo de purina. Si bien la posición 6 en D2 se puede sustituir con un $-NHMe$, ésta es apenas una opción de una larga lista que incluye H, OMe, OEt, OiPr, NH_2 , $NHMe$, N, $N(Me)_2$, $(Me)NEt$, $N(Et)_2$, SMe, SEt, and SiPr. De hecho, no hay en D2 ningún ejemplo de una especie o subgénero que esté modificado con la base de purina de la presente invención. Por lo tanto, las enseñanzas de D2 no guían directamente a una persona medianamente versada en la materia a seleccionar un grupo $-NHMe$ para la posición N^6 del anillo de purina.

Por otro lado, D2 no proporciona requerimientos explícitos con respecto a la posición 2', por el contrario, da enseñanzas directas a alejarse de los compuestos de la presente invención. El supuesto aspecto inventivo de la invención en D2 es el uso del grupo 2'-fluoro-2'-fluorometilo. Específicamente, D2 establece:

“La aplicación de patente de Merck (W002/057425, W2004/000858) divulga 2'-(fluorometil)nucleosidos como fármacos antihepatitis. Las técnicas divulgadas en el arte no enseñan la preparación del 2'-fluoro-2'-(fluorometil)-2'-deoxynucleosidos. En consecuencia, la invención es la primera divulgación de fármacos latentes de 2'-fluoro-2'-(fluorometil)-2'-deoxynucleosidos fosfatos, su preparación y su significativa inhibición del virus de la hepatitis C” (traducción automática).

Los compuestos reclamados en la presente invención **no tienen un grupo 2'-fluorometil** y por lo tanto, no están incluidos en D2. De hecho, D2 intenta distinguir estos 2'-fluoro-2'-fluorometil-2'-desoxi-nucleósidos de los 2'-hidroxi-2'-fluorometil-2'-desoxi-nucleósidos, confirmando que la clave de la invención D2, en todo caso, es el grupo 2'-flúor en combinación con un grupo 2'-fluorometilo. La persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a eliminar una característica esencial de una invención.

Por lo tanto, si una persona medianamente versada en la materia fuera a combinar las enseñanzas de D1 y D2, el resultado más probable sería una fosforamida sustituida con un

grupo alcoxi o , en la posición 6 del anillo de purina y un grupo 2'-fluoro-2'-fluorometil. Una persona medianamente versada en la materia no llegaría a los fosforamidatos únicos de la presente invención sustituidos con un grupo -NHMe en la posición N⁶ y con sustitución 2'-fluoro-2'-metilo. Por lo tanto, nada en D1 y D2 enseña o sugiere la estructura específica de los compuestos definidos en las Reivindicaciones 1, 14 y 17.

iii) Con respecto a la opinión del examinador con respecto a la supuesta falta de un efecto técnico sorprendente en los compuestos reclamados en la presente invención, me permito destacar los resultados de actividad antiviral de los compuestos presentados en el Cuadro 3 del Capítulo Descriptivo, en donde los compuestos de la presente invención fueron significativamente más efectivos contra la replicación del HCV que el medicamento de referencia Sofosbuvir. En particular, el compuesto 5-2 presenta un valor de IC₅₀ (nM) e IC₉₅ (nM), 26 y 22 veces menor, respectivamente, que el Sofosbuvir.

Por otro lado, me permito resaltar que la sal hemisulfato del compuesto 5-2 de la presente invención ha completado ensayos clínico de Fase 1b/2a para pacientes infectados con HCV. El estudio de múltiples partes evaluó el efecto de una y varias dosis del compuesto 5-2 (como sal hemisulfato) en pacientes sanos, pacientes HVC no cirróticos, y pacientes infectados cirróticos HCV. El compuesto 5-2 induce una reducción antiviral significativa cuando se administran a todas las cohortes infectadas por el VHC analizadas.

Cuando se administra como una dosis única de 300 mg, el compuesto 5-2 en forma de sal hemisulfato, dio como resultado una reducción máxima promedio del ARN del VHC de 1,7 log₁₀ UI/mL en pacientes infectados con el VHC GT1b. Para comparación, una sola dosis de 400 mg de Sofosbuvir (el actual estándar de nucleótidos comercializado por Gilead para tratar el VHC) produce una reducción máxima promedio del ARN del VHC de aproximadamente 2 log₁₀ UI/ml en pacientes infectados con el VHC GT1a (ver Zhou, X. et al. "A Phase 1a Study of AT-527, a Novel Pan-Genotypic Purine Nucleotide Prodrug

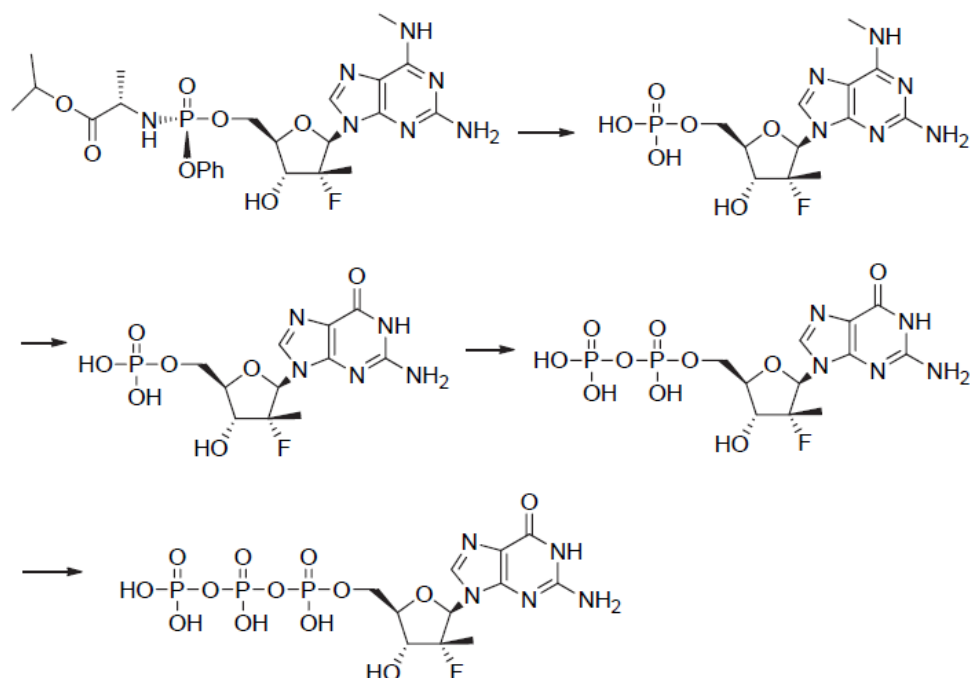
Inhibitor of Hepatitis C Virus (HCV)” presentado en The Liver Meeting 2017; Octubre 23 de 2017; Washington D.C.).

La sal de hemisulfato del compuesto 5-2 también se administró una vez al día (QD) a lo largo de siete días, y se observó una potente actividad antiviral. En pacientes infectados con VHC no cirróticos a los que se administraron 600 mg QD del compuesto 5-2 como sal (equivalente a 550 mg), la reducción máxima media del ARN del VHC fue de 4.4 log₁₀ UI/mL en pacientes infectados con el VHC GT1 y 4,6 log₁₀ UI/ml en pacientes infectados con VHC GT3. El efecto de la sal del compuesto 5-2 en la reducción antiviral también se extiende a los pacientes cirróticos difíciles de tratar. En una cohorte de pacientes infectados con GT1 o GT3 con cirrosis CPA, la reducción máxima media del ARN del VHC fue de 4,4 log₁₀ UI/ml cuando se administró una dosis diaria durante siete días (ver Zhou, X. et al. “AT-527, a pangenotypic purine nucleotide prodrug, exhibits potent antiviral activity in subjects with chronic hepatitis C”, presentado en The International Liver Congress 2018; abril 13 de 2018; Paris, Francia).

Por lo tanto, hay dos efectos sorprendentes de la presente invención que contribuye al desempeño sorprendente del compuesto 5-2: 1) un curso metabólico inesperado y 2) actividad HCV comparada con el nucleósido parental.

El compuesto 5-2 incluye un base N⁶-metil-2,6-diaminopurina y su base particular conduce a un inesperado curso del metabolismo para los compuestos (Esquema 1). En general, los nucleósidos de purina están muy poco fosforilados. Las dos fuentes principales de monofosfato de guanosina son la vía *de novo* y la vía de recuperación. Ninguna de estas implica la fosforilación del 5'-OH de guanosina. La ruta *de novo* crea GMP al convertir la base en guanina después de que el monofosfato ya está presente. La vía de recuperación convierte la guanina directamente en GMP (a partir de una enzima llamada hipoxantina/guanina fosforribosil transferasa). El compuesto 5-2 realmente anabolizado a 5-monofosfato de N⁶-metil-2,6-diaminopurina sin una desaminación de N⁶ sustancial y solo entonces se anaboliza el 5-monofosfato de N⁶-metil-2,6-diaminopurina en la posición 6 para generar un compuesto activo de trifosfato de guanina. El compuesto 5-2 exhibe una EC₅₀ de 4 nM en el ensayo de replicón, y esta potente actividad está directamente relacionada con el metabolismo único que imparte la base N⁶-metil-2,6-diaminopurina.

Esquema 1.



Adicionalmente, la EC₅₀ de 4 nM es sorprendentemente porque, como se muestra en la Tabla 7, la actividad del nucleósido parental (β -D-2'-deoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina) es 15,7 μ M, que generalmente se considera insuficiente para su uso como una droga humana. La EC₅₀ de 4 nM es un aumento de la actividad al menos 3.900 veces en comparación con el nucleósido parental.

Más aún, es impredecible si un fosforamidato tendrá una potencia más alta que su correspondiente nucleósido. Por ejemplo, la forma 5'-hidroxi libre de AZT superó a varios análogos de fosforamidato de AZT en tamizajes basados en células. Como se reporta en McGuigan et al. (Antiviral Research 1991, 15:255-263), los compuestos de fosforamidato de AZT fueron 20 a 2.500 veces menos activos que el AZT en células linfoblastoides C8166 CD4⁺ infectadas con VIH. Se llevaron a cabo estudios adicionales de AZT y sus análogos de fosforamidato en McGuigan et al. (Antiviral Chemistry & Chemotherapy 1993, 4:97-101). En este estudio, los fosforamidatos más activos son todavía diez veces menos activos que el AZT en las células linfoblastoides CD4⁺ C8166 infectadas con VIH-1. Por lo tanto, a pesar de la gran cantidad de literatura que describe nucleótidos y nucleósidos, el Compuesto 5-2 y sus efectos inesperados y sorprendentes no se ha descrito o desarrollado específicamente antes de la presente invención.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con la Guía para el Examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad (Guía de la SIC), una invención de selección *tiene nivel inventivo si todos los productos del subgrupo presentan un efecto o actividad técnica no descrita en el estado de la técnica y, además, es inesperada...Además, una selección se considera inventiva cuando los elementos*

*seleccionados tienen una ventaja imprevista”*¹. En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los compuestos aquí reclamados.

En el presente caso, tal como se demostró anteriormente, nada en D1 y D2 divulga **explícitamente** la estructura específica de ningún compuesto definido en la Reivindicación 1 o de los compuestos de las Reivindicaciones 14 y 17, caracterizados porque 1) presentan un **curso metabólico inesperado** y 2) tienen **actividad HCV superior** comparada con el nucleosido parental y por lo tanto, el nivel inventivo deberá ser reconocido.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Pago por examen adicional.

¹ Guía para el Examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad. 2014. Sección 2.13.7.1