

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-**RIBOSCIENCE LLC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"DERIVADOS DE NUCLEÓSIDO SUSTITUIDOS CON 4'-DIFLUOROMETILO COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DE ARN DE LA INFLUENZA"**.-Clase **A61K 31/7052**.-Expediente número **NC2016/0001536**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 9 de mayo de 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **2315** en relación con el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a los siguientes 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. **NIVEL INVENTIVO.**

A este respecto, la Señora Examinadora mantiene su posición frente el nivel inventivo de la solicitud, indicando que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 15 carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **WO2013138236 (D1)**.

Con respecto a lo anterior, la Señora Examinadora establece que el documento D1 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 pues este documento divulga derivados análogos de nucleósidos, como por ejemplo el compuesto (2R,3R,4R,5S)-5-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidroimidazol[1,2-f][1,2,4]-triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno trifosfato que presenta un IC₅₀ de la RNA polimerasa del virus de la influenza de 2,8 µM.

Además, la Señora Examinadora afirma que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las enseñanzas de D1 consiste en que los compuestos de la solicitud presentan en la posición 5 del heterociclo de tetrahidrofurano una base como

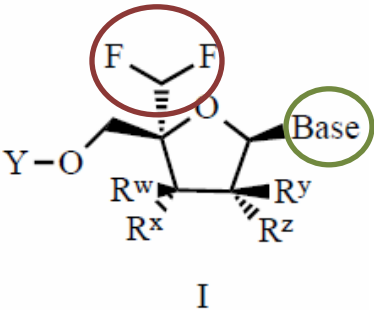
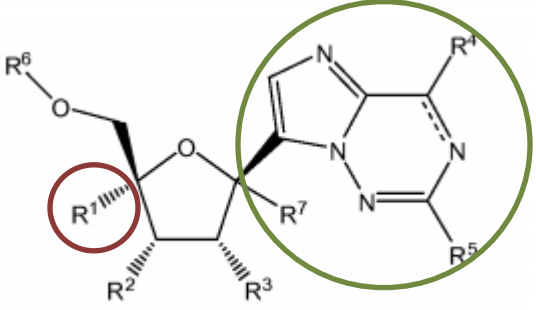
uracilo, citosina, guanina o adenina, así como una sustitución en la posición 4' con -CHF₂. Sin embargo, la Examinadora indica que dicha diferencia no se encuentra asociada con algún efecto técnico, ya que los compuestos evaluados en la presente solicitud presentan un IC₅₀ está entre 10 y 100 µM, mientras que el compuesto de D1 presenta un IC₅₀ de 2,8.

De la misma forma, la Señora Examinadora indica que el documento D1 se refiere a nucleósidos que inhiben la ARN polimerasa del virus de la Influenza con mejor actividad que los divulgados en la solicitud, por ejemplo, el compuesto 10 el cual presenta un EC₅₀ de 0.9 µM en la inhibición de la ARN polimerasa de la Influenza A y B.

En consecuencia, la Señora Examinadora asegura que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a a modificar los nucleósidos del documento D1 a cualquier alternativa estructural, incluyendo un grupo difluorometilo en la posición 2 del tetrahifrofurano (4' de los compuestos de la solicitud), o cualquier base nitrogenada en la posición 5 de este anillo (1' de los compuestos de la solicitud), para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual la Examinadora considera obvia la materia de la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 15.

En respuesta a tales afirmaciones, de nuevo me permito señalar que las enseñanzas del documento citado, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia los compuestos reclamados, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado ante dicha Oficina.

Es así como, en primer lugar, me permito indicar que los compuestos de la invención son análogos de nucleósidos y nucleótidos de **4'-difluorometilo** que presentan la fórmula I, mientras que los compuestos del documento D1 son análogos V-sustituidos de carba-nucleósidos que presentan la fórmula I como se observa a continuación:

Compuestos de fórmula I de la invención	Compuestos de Fórmula I de D1
 I	 Formula I

En ese orden de ideas, en los compuestos de la invención:

- La Base es uracilo, citosina, guanina, o adenina opcionalmente sustituida (círculo verde),
- Presentan en la posición 4' un grupo difluorometilo (círculo rojo)
- R^x , R_y , R^w y R^z son cada uno independientemente H, F u OH, y
- Y es H o un derivado de fostafo.

Por el contrario, los compuestos de D1:

- Presentan una base no natural (círculo verde),
- El sustituyente R^1 (posición 4' de los compuestos de la invención) se selecciona de un gran número de posibles sustituyentes como H, halógeno, OR^a , haloalquilo(C_1-C_8), CN, N_3 , alquilo(C_1-C_8)sustituido, alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), o alquino (C_2-C_8)sustituido, y
- R^2 es OR^a , y R^3 es halógeno o N^3

Así las cosas y teniendo en cuenta que la Examinadora indica que la diferencia entre los compuestos reclamados y aquellos de D1 consiste en un cambio en la posición de la base, me permito indicar que los compuestos reclamados presentan una base natural: uracilo, citosina, guanina, o adenina, mientras que los compuestos de D1 presentan una base no-natural como se observa en los círculos verdes de la figura anterior.

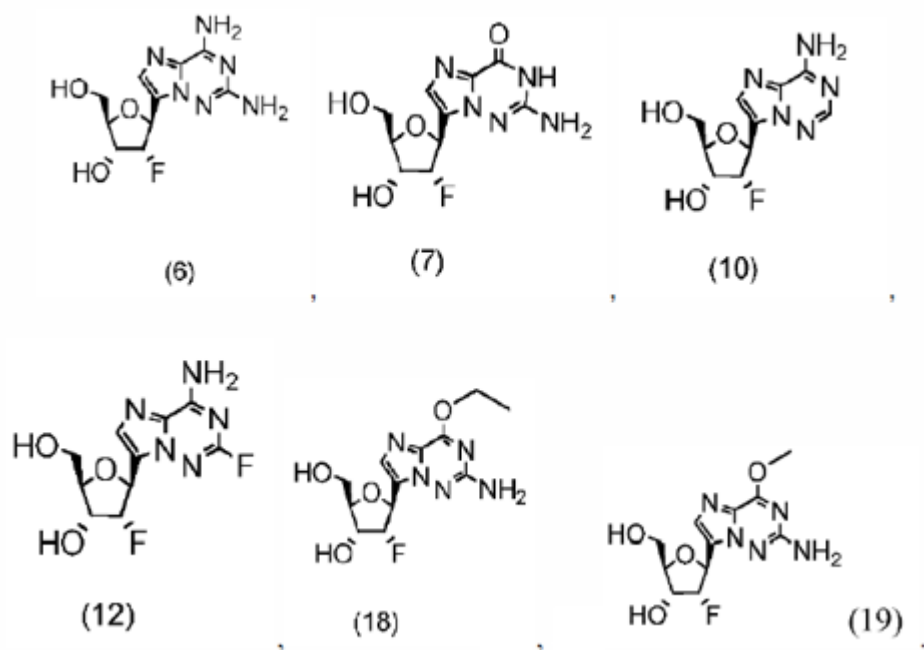
En ese orden de ideas, la Examinadora cita los compuestos 8 y 10 de D1 indicando que dichos compuestos presentan una actividad inhibitoria de la polimerasa que se encuentra dentro del rango de actividad de los compuestos de la invención. Por lo anterior, la Examinadora afirma que la presencia de una base en la posición 1' de los compuestos (5' de D1) no tiene ningún efecto técnico. Más aun, la Examinadora indica que: *"la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a modificar los nucleósidos del documento D1 a cualquier alternativa estructura (...) o cualquier base nitrogenada"*.

En este sentido, me permito afirmar que la información y datos de D1 no motivarían de ninguna manera a la persona normalmente versada en la materia a modificar la base de la posición 5' de dichos compuestos. Esto se debe a que cada compuesto en D1 incluye una base no natural en la posición 5' (posición 1' de la presente invención) como se mencionó anteriormente, y además, D1 no describe ninguna motivación o siquiera una mención de alterar o modificar dicha posición del anillo de los compuestos de la solicitud.

Adicionalmente, es importante mencionar que D1 no proporciona sugerencia o motivación alguna para que una persona versada en la materia específicamente sustituya dicha posición con las bases naturales de la presente solicitud, **esperando que dicha modificación permita que se mantenga la actividad deseada.**

Por otra parte, con respecto a la sustitución de la posición 4' de los compuestos reclamados (la cual es otra diferencia presente en los compuestos de la solicitud con los compuestos de D1), me permito indicar que los compuestos 8 y 10 de D1 citados por la Examinadora no se encuentran sustituidos. De hecho, **ninguno de los compuestos divulgados** por dicho documento como inhibidores de la ARN polimerasa presentan algún tipo de sustitución en dicha posición. Por el contrario, los compuestos de la invención presentan un grupo difluorometilo en la posición mencionada 4' del anillo.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito citar el párrafo [00206] del documento D1, el cual indica la actividad de los compuestos 19, 18, 12, 10, 7 y 6, de los cuales ninguno presenta algún tipo de sustitución en la posición 2 del tetrahidrofurano (posición 4' de los compuestos de la solicitud), tal y como se observa a continuación:



Teniendo en cuenta lo mencionado, resulta evidente que a pesar de que la divulgación de los compuestos activos de **D1 está limitada a aquellos que no están sustituidos en la posición 4'**, la Examinadora afirma que el documento D1 proporciona a una persona versada en la materia una motivación "*para modificar los nucleósidos de D1 a cualquier alternativa estructural, incluyendo un grupo difluorometilo en la posición 2 del tetrahidrofurano (4' de los compuestos de la solicitud)*". Así pues, resulta evidente que dicha conclusión no se encuentra precisamente basada en los datos e información proporcionados en D1. De hecho, a partir de los compuestos que se muestran anteriormente, está claro que D1 no proporciona una divulgación, sugerencia y/o

motivación que indique que una sustitución en la posición 4' es útil para inhibir la polimerasa del virus de la influenza. En consecuencia, la Examinadora falla en demostrar por qué una persona versada en la materia seleccionaría compuestos con un residuo 4'-difluorometilo como **una propuesta de modificación adicional a la ya mencionada previamente**.

Aunado a lo anterior, la Examinadora en su concepto técnico también indica que:

"las IC50 de los compuestos de la solicitud (todos con dicha sustitución), al tampoco demostrar que sean mejor que las de los compuestos de D1, muestran que la sustitución en 4' con -CHF₂ o la inclusión de bases nitrogenadas en la posición 5' son una selección entre alternativas igualmente probables que no producen un efecto técnico nuevo ni sorprendente"

Frente a dicho señalamiento, respetuosamente me permito indicar que el uso de datos de la presente solicitud para demostrar la falta de nivel inventivo puede ser considerado como un análisis enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como análisis retrospectivo "hindsight" o análisis expo-facto, pues, **conociendo de antemano la invención** y teniendo en cuenta que los compuestos de la solicitud y D1 **presentan una similitud en sus valores de actividad**, la Examinadora está concluyendo que es obvio para una persona versada en la materia modificar la base del anillo y agregar el sustituyente -CHF₂- en la posición 5' de los compuestos de D1, sin tener en cuenta que dicho documento de ninguna manera sugiere, divulga o anticipa dichas modificaciones. De hecho, a partir de las enseñanzas de D1, una persona versada en la materia entendería que la base no natural utilizada **es una característica esencial para la actividad descrita y además, que una sustitución en la posición 2 de dichos compuestos no es necesaria**. Además, basándose en la descripción de D1, una persona versada en la materia no esperaría fácilmente que la inclusión de una base natural en lugar de una base no natural mantendría la actividad deseada.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, por favor tenga en cuenta que la presente solicitud se basa, en parte, en el descubrimiento de que las **nucleobases naturales en combinación con un 4'-difluorometilo inhiben eficazmente la ARN polimerasa de la influenza**. Por lo tanto, resulta evidente que D1 no enseña, sugiere ni motiva la solución reclamada en la invención.

En consecuencia, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado es inventivo sobre las enseñanzas del documento de la técnica anterior citado por la Señora Examinadora. Así pues, de ninguna manera sería obvio para la persona normalmente versada en la materia llegar a los compuestos tal y como son reivindicados, por lo tanto, la solicitud cumple requerimientos del Artículo 18 de la Decisión Andina 486 del 2000.

4. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado, se estableció de manera incontrovertible que los derivados de nucleósido sustituidos con 4'-difluorometilo como inhibidores de la replicación de ARN de la influenza, los cuales son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona normalmente versada en la materia a partir de las enseñanzas del documento D1, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

5. 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

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com