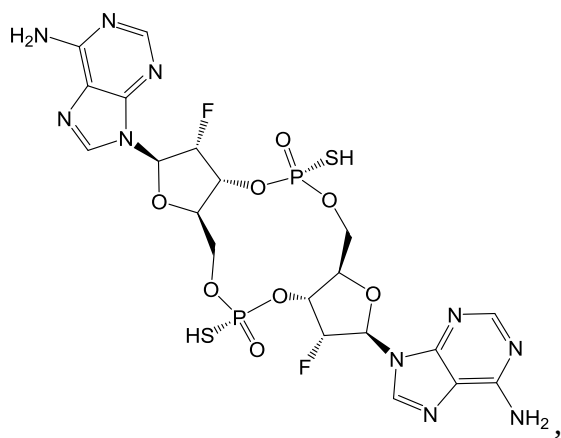


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto es la sal de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, aluminio, amonio, dietilamina, olamina, benzatina, benetamina, trometamina (2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol), morfolina, epolamina, piperidina, picolina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, 2-hidroxiethylamina, tri-(2-hidroxiethyl) amina, cloroprocaína, colina, deanol, imidazol, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), procaína, dibencilpiperidina, dehidroabietilamina, glucamina, colidina, quinina, quinolona, erbumina, lisina o arginina del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto es la sal de sodio.

4. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2017/0009104

Solicitud de patente de invención titulada: “DERIVADOS DINUCLEOTIDOS DE PURINA BIS-2’-FLUOROBIS-3’-5’-CÍCLICO”

Solicitantes: ADURO BIOTECH INC.

Nuestra Ref.: P2017/000202

RESPUESTA AL OFICIO No. 13890, NOTIFICADO EL 26 DE NOVIEMBRE DE 2018

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 de prorrogas previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 25 de junio de 2018.

Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se introdujeron los siguientes cambios:

- las Reivindicaciones 1 a 3, 5 y 9 fueron eliminadas;
- las nuevas Reivindicaciones 1 a 4 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 4 y 6 a 8;
- la expresión “*solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable*” fue eliminada por completo del capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto;

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, estas corresponden a una drástica limitación de la materia inicialmente reivindicada.

2. a- i) El Examinador señala que las Reivindicaciones 1, 4, 5, 6 y 9 carecen de sustento, ya que incluyen expresiones que se refieren a modalidades no ejemplificadas de la invención tales como “*solvatos, hidratos, sales y otros agentes terapéuticos*”. El Examinador sugiere limitar la solicitud a una generalización razonable de las composiciones que han sido elaboradas o probadas.

b- i) En primer lugar, respetuosamente me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial. En particular, la Reivindicación 9 así como la expresión “*solvato farmacéuticamente aceptable o hidrato farmacéuticamente aceptable*” fueron completamente eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo tanto, considero que todas las objeciones al respecto quedan completamente superadas.

No obstante, frente a la expresión “*sal*” la cual todavía está incluida en las Reivindicaciones 1 a 3 del Capítulo Reivindicatorio Modificado, respetuosamente me permito resaltar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a, por ejemplo, la materia estrictamente ejemplificada, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención, el cual en la presente invención corresponde a un compuesto particular que tienen la estructura de acuerdo a la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto y variaciones del mismo, tales como sales farmacéuticamente aceptables.

Por lo tanto, no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. De hecho, reclamar

estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia reconocería claramente el alcance de la presente invención, incluso sus sales, basándose en el conocimiento común en el campo y en el Capítulo Descriptivo. En vista de lo anterior, considero respetuosamente que solicitar restringir el alcance reivindicado a solo lo que se ejemplifica y prueba es una medida excesiva, en particular, ya que está claro que la Reivindicación 1 abarca cualquier sal del compuesto particularmente reivindicado, es decir, la claridad de las Reivindicaciones 1 a 3 y su alcance no están en riesgo debido a la expresión reclamada, y su limitación afecta drásticamente los intereses del solicitante sin un soporte técnico y sólido.

En resumen, considero que todas las objeciones de claridad y concisión han sido superadas, ya que el Capítulo Reivindicatorio se limitó adecuadamente de acuerdo con las sugerencias del Examinador, cumpliendo con los requisitos legales de claridad y permitiendo a la persona medianamente versada en la materia determinar sin ambigüedad el alcance del objeto reclamado.

3. a- El Examinador argumenta que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes US2008/0286296 (D1) y US2014/0205653 (D2).

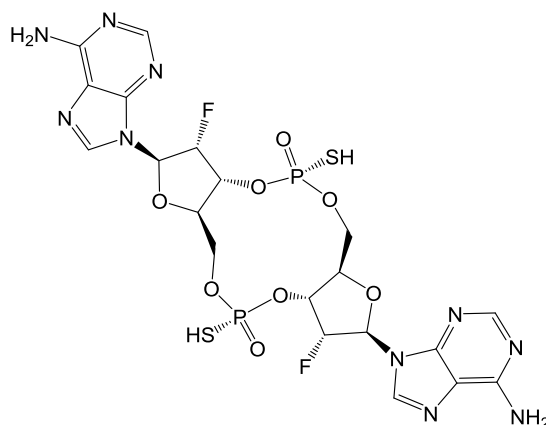
En particular, el Examinador argumenta que D1 y D2 de forma independiente, son el arte previo más cercano a la presente invención, puesto que divulgan dinucleótidos de purina cíclicos con enlaces 3',5' fosfodiéster que mejoran la respuesta inmune. De acuerdo al Examinador, la diferencia entre la presente invención y los compuestos divulgados en D1 y D2 radica en que los dinucleótidos de purina cíclicos son derivados fluoroado en la posición 2', lo que mejora la actividad del compuesto.

Por lo tanto, el Examinador establece que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: *“cómo obtener dinucleótidos de purina cíclicos con enlaces 3',5'fosfodiéster con actividad mejorada”*. Sin embargo, el conocimiento común en el campo representado por el artículo *“Fluorine in medicinal chemistry”*¹ obviamente guiará a una persona medianamente versada en la materia a incluir flúor en la molécula durante la práctica rutinaria de optimización farmacodinámica y

¹ Böhm, Hans Joachim, et al. Fluorine in medicinal chemistry. ChemBioChem 5.5 (2004): 637-643

farmacocinética para mejorar la actividad del compuesto. Por lo cual, los compuestos de la presente invención se consideran obvios y no tienen nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, me permito nuevamente llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial. En donde la Reivindicación 1 ahora reclama un compuesto que tiene la estructura:



Como se indicará más adelante, el compuesto reivindicado, que comprende varias selecciones específicas en comparación con D1 y D2, tiene una unión más fuerte y es mucho más potente en la activación de STING humano en comparación con las moléculas similares que carecen de estos sustituyentes de flúor.

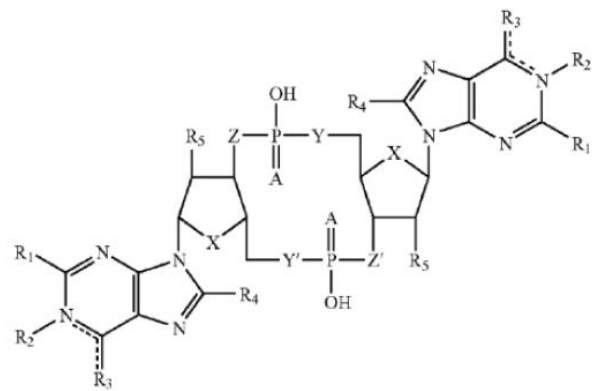
Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC². La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”* (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, tal como lo hizo la Examinadora en su análisis, tomaré a D1 y D2 como los documentos más cercanos a la materia reclamada en la presente solicitud.

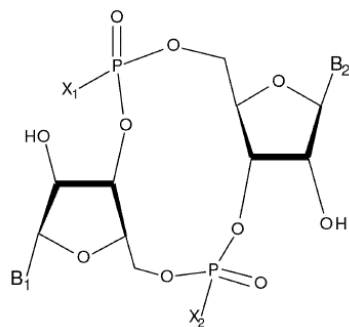
² Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

Particularmente, D1 se encuentra dirigido a compuestos usados como adyuvantes y/o inmunomoduladores de formula (I):



en donde A es S o O; X es S, N, O, CH₂; Y, Y' es NH, CH₂, O; Z, Z' es NH, CH₂, O; R₅ es hidrógeno, OH o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido.

D2 describe dinucleótidos o profármacos de purina cíclicos que son sustancialmente diastereómeros puros Rp,Rp o Rp,Sp, o profármacos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son preferiblemente tiofosfatos dinucleótidos de purina cíclicos. Tal y como se muestra a continuación:



en donde X₁ = X₂ = O⁻, X₁ = X₂ = S⁻, o X₁ = O⁻ y X₂ = S⁻; y B₁ y B₂ representan el residuo básico.

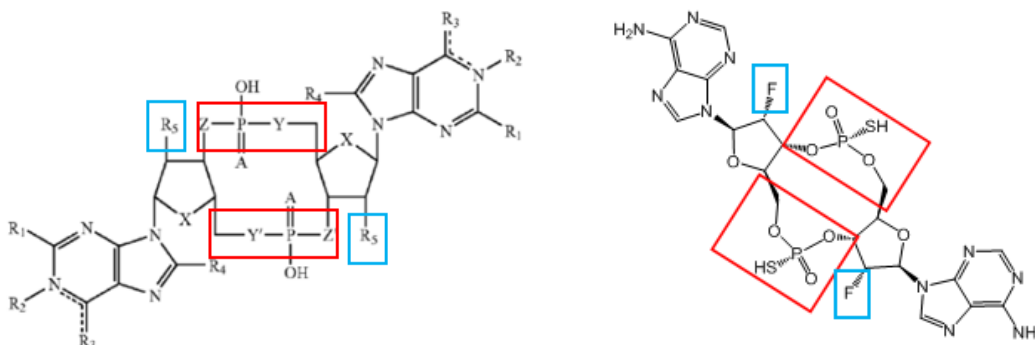
B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

A la luz de las modificaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio adjunto, el compuesto de la invención difiere de los descritos en D1 en las siguientes características estructurales:

- D1 divulga que la posición 2' puede estar sustituida por hidrógeno, OH, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado el cual puede estar opcionalmente sustituido. Por el contrario, el

compuesto reivindicado en la presente invención comprenden sustituciones bis-2'-F del 3',3'-R,R-(2'F-A)(2'F-A) tiofosfato (recuadro azul).

- La estereoquímica particular del 3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A) en la unión con el tiofosfato (recuadro rojo) se muestra a continuación:



Por otro lado, los compuestos ejemplificados en D2 (compuestos 10a, 11a, 10b, 11b, 10c, 11c) muestran dos grupos OH en los anillos de ribosa, mientras que en los compuestos de la presente invención, estos sustituyentes son átomos de flúor que tienen una estereoquímica específica.

Por lo tanto, contrario a la apreciación del Examinador, el compuesto reivindicado no solo difiere de los compuestos de D1 y D2 en la presencia del fluoruro, sino además, cuando se hace la comparación, otras características estructurales que son parte de dicho compuesto no están divulgadas en el arte previo citado.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Según las afirmaciones del Examinador, no existe un efecto técnico atribuible a la diferencia que presentan los compuestos de la presente invención en comparación con D1 y D2. Sin embargo, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador, ya que en las moléculas reclamadas comprenden las siguientes selecciones en comparación con D1 y D2. (i) Primero, la estereoquímica en cada uno de los enlaces tiofosfato se selecciona para que sean de la forma R,R; (ii) segundo, las sustituciones 2'-F se seleccionan teniendo una estereoquímica específica; y (iii) tercero, las bases nitrogenadas se seleccionan cada una para ser adenina.

De acuerdo a los ejemplos en el Capítulo Descriptivo, la molécula reivindicada, la cual es di-A y tienen enlaces bis-(3',5'), enlaces tiofosfato con una estereoquímica R,R específica, y sustituyentes bis-2'-F, también teniendo una estereoquímica específica, proporciona una

unión más fuerte y una activación mucho más potente de STING humano en comparación con las moléculas equivalentes que tienen:

- i. la estereoquímica R,R del tiofosfato pero no los sustituyentes bis-2'-F;
- ii. los sustituyentes bis-2'-F pero no la estereoquímica R,R del tiofosfato; y
- iii. la estereoquímica del tiofosfato y los sustituyentes bis-2'-F pero con diferente estereoquímica en los sustituyentes 2'.

Particularmente, el Ejemplo 11 del Capítulo Reivindicatorio demuestra que el compuesto reclamado exhibe una unión mejorada (medida por un aumento del desplazamiento de T_m) sobre los compuestos sustituidos sin flúor 3'3'-(A)(A), 3'3'-RR-(A)(A), 3'3'-(G)(A) y ligandos celulares endógenos 2'3'-(G)(A). El aumento del desplazamiento de T_m del compuesto sustituido con flúor 3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A) demuestra que el compuesto reclamado incrementa la estabilidad térmica de las proteínas hSTING (REF) y hSTING (WT) en comparación a los compuestos 2'-OH, indicando una interacción de unión reforzada entre hSTING (REF) y hSTING(WT) con los compuestos CDN fluorosustituidos.

Además, las Figuras 5A y 5B muestran que los compuestos CDN fluorosustituidos 3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A) inducen niveles más altos de actividad para el IFN β reportero por hSTING (WT) que los compuestos no sustituidos con flúor 3'3'-(A)(A) y el compuesto de referencia ditio-(Rp, Rp) derivado de OH, 3'3'-RR-(A)(A), a la dosis probada tomada en conjunto. Los datos en las Figuras 5A, 5B y 6A, 6B demuestran que los CDN fluorosustituidos, en particular, el 3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A), es capaz de activar fuertemente hSTING (REF) y hSTING (WT), y, por lo tanto, habilita la señalización STING humana en un amplio rango de la población humana que expresa diferentes variantes de STING.

Adicionalmente, comparando los datos de unión de varios compuestos a alelos STING humanos (medidos usando fluorometría de barrido diferencial) mostrados en la Tabla 4 del Capítulo Reivindicatorio, el compuesto 6 reclamado en la presente invención (tiofosfato de 3',3'-R,R-(2'F-A)(2'F-A)), es comparado a varios compuestos de "Referencia", incluyendo c-di-A, c-diA bis-2'F-sustituido, tiofosfato de 3',3'-R,R-c-di-A, c-di-G, tiofosfato de 3',3'-R,R-c-di-G y tiofosfato de 3',3'-R,R-(2'F-G)(2'F-G). El compuesto 7 también se incluye en la Tabla, el cual difiere solo en la estereoquímica β -F en comparación con el compuesto reivindicado, y el compuesto 17, el cual es 3',3'-R,R-(2'F-G)(2'F-G). Esta tabla (reproducida a continuación), con estos diversos compuestos resaltados (texto sombreado/en negrita - compuestos reivindicados; sin sombreado/texto en cursiva - di-A compuestos de comparación; texto sombreado/cursiva - compuestos de comparación di-G; "*" En la tabla se indica que el compuesto no era compatible con el ensayo debido a la solubilidad/agregación del compuesto):

Ejemplo/Compuesto	Nombre del compuesto	Desplazamiento hSTING T _m (°C)		
		WT	HAQ	REF
Referencia	3'3'-(A)(A)	4.5	10.2	2.0
Referencia	3'3'-(2'F-A)(2'F-A)	12.6	20.6	6.4
Referencia	3'3'-RR-(A)(A)	9.6	15.5	5.7
Ejemplo 1 Compuesto 6 - Claim 1	3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A)	19.3	32.4	9.1
Ejemplo 1 Compuesto 6a	3'3'-RS-(2'F-A)(2'F-A)	*	*	*
Ejemplo 4 Compuesto 22	3'3'-RR-(A)(2'F-A)	9.4	16.0	5.4
Ejemplo 4 Compuesto 22a	3'3'-RS-(A)(2'F-A)	6.4	11.4	4.3
Ejemplo 9 Compuesto 27	3'3'-RR-(2'F-BzA)(2'F-BzA)	8.9	10.1	8.7
Ejemplo 1 Compuesto 7	3'3'-RR-(2'βF-A)(2'βF-A)	3.1	11.2	0.3
Ejemplo 1 Compuesto 7a	3'3'-RS-(2'βF-A)(2'βF-A)	0.1	3.1	0
Referencia	3'3'-(G)(G)	6.1	9.97	6.1
Referencia	3'3'-RR-(G)(G)	9.5	15.3	10.3
Ejemplo 3 Compuesto 17	3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-G)	12.6	22.6	11.4
Ejemplo 3 Compuesto 17a	3'3'-RS-(2'F-G)(2'F-G)	*	*	*
Referencia	2'3'-(G)(A)	16.1	26.8	7.0
Referencia	3'3'-(G)(A)	2	10.5	2.5
Referencia	3'3'-RR-(G)(A)	11.1	21.0	7.2
Ejemplo 2 Compuesto 14	3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A)	19.3	34.2	12.5
Ejemplo 2 Compuesto 14a	3'3'-RS-(2'F-G)(2'F-A)	*	*	*
Ejemplo 5 Compuesto 23	3'3'-RR-(2'F-G)(A)	14.7	25.9	9.5
Ejemplo 5 Compuesto 23a	3'3'-SR-(2'F-G)(A)	10.6	16.5	7.8
Ejemplo 6 Compuesto 24	3'3'-RR-(G)(2'F-A)	15.9	28.8	9.7
Ejemplo 6 Compuesto 24a	3'3'-RS-(G)(2'F-A)	9.3	15.3	7.0
Ejemplo 10 Compuesto 30	3'3'-(2'F-G)(2'F-A)	14.3	27.7	7.8
Ejemplo 7 Compuesto 25	3'3'-RR-(2'F-iBuG)(2'F-BzA)	10.6	14.7	8.6
Ejemplo 7 Compuesto 25a	3'3'-RS-(2'F-iBuG)(2'F-BzA)	6.8	8.9	5.4
Ejemplo 8 Compuesto 26	3'3'-RR-(2'F-iBuG)(2'F-A)	13.3	18.4	10.5

Como se puede concluir de la tabla anterior, el compuesto tiofosfato de 3',3'-R, R-(2'F-A)(2'F-A) (reclamado en la Reivindicación 1) es superior a cada uno de estos compuestos de comparación, y típicamente muestra una unión más fuerte con cada uno de los alelos WT, REF y HAQ STING probados, debido a las diversas diferencias estructurales señaladas anteriormente. Esta actividad superior también se refleja en la producción mejorada de interferón-β dependiente de STING como se describe en las páginas 376 a 378 del Capítulo Descriptivo, que señala que el tiofosfato de 3',3'-R,R-(2'FA)(2'FA) es tan potente como el compuesto asimétrico 2',5'-3',5' de mamíferos (2'3'-(G)(A)), y es capaz de estimular el alelo STING (REF) humano que es típicamente refractario a la estimulación por CDNs que contienen enlaces de fosfato bis-(3',5') intra-nucleótido.

Lo más sorprendente se evidencia en las Figuras 9B, 10B, 11B, 12B y 13B que muestran la estimulación de varias citoquinas en células humanas que expresan STING (REF), y todas estas citoquinas están bien estimuladas por el compuesto reivindicado, mientras que 3',3'-R,R-(2'FG)(2'FG), difiriendo solo en que ambas adeninas se reemplazan con guanina, muestra poca o ninguna estimulación de las citoquinas analizadas.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En este punto, estoy de acuerdo con la opinión del Examinador con respecto al problema abordado por la presente invención. En consecuencia, y como ya se mencionó anteriormente, el problema abordado y resuelto por la invención es “*cómo obtener dinucleótidos de purina cíclicos con enlaces 3',5'fosfodiéster con actividad mejorada*”.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) En este punto me permito nuevamente resaltar la Guía de la SIC que establece: “*esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada*” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Por lo tanto, el objetivo de esta paso es: (i) determinar la existencia o ausencia de enseñanzas en el arte previo más cercana que obviamente guiaría al experto en la materia a los resultados de la invención; y (ii) determinar si existe un segundo documento, proporcionando las enseñanzas faltantes en el estado de la técnica más cercano que, de nuevo, obviamente guiaría a la persona medianamente versada en la materia a la invención. En este caso, el Examinador realizó un enfoque de solución de problemas por separado para cada documento, es decir, D1 y D2, considerando a cada documento como el arte previo más cercano a la presente invención, y cito en una nota al pie de página un documento que supuestamente proporciona la guía faltante para incluir una sustitución de flúor en D1 o D2.

No obstante, dicho documento citado en una nota a pie de página es una revisión general de los diversos usos posibles de la sustitución de flúor y, en el mejor de los casos, sería una

invitación a ampliar las investigaciones al respecto. De hecho, dicho documento no enseña ni sugiere adecuadamente las razones por las cuales la posición y orientación particulares del átomo de flúor en los compuestos reivindicados deben ser de particular interés para aplicar sustituciones de flúor en la posición de la molécula reivindicada junto con la estereoquímica R,R específica del tiofosfato, y no guía a la persona medianamente versada en la materia a esperar los resultados de la invención como se discutió anteriormente.

Además, buscando alcanzar el compuesto reivindicado, el documento citado como una nota al pie de página, tendría que enseñar lo siguiente:

Con base en D1:

- la selección de la forma di-A entre las posibles opciones para las dos bases;
- la selección de la estereoquímica 3'3'-RR en el enlace de tiofosfato entre las posibles formas;
- la selección de las sustituciones bis-2'-F de tiofosfato de 3',3'-R,R-(2'F-A)(2'F-A) con la estereoquímica específica, en lugar de hidrógeno, OH, un grupo alquil C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o un grupo alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada el cual podría estar además, opcionalmente sustituido en la posición 2'.

Con base en D2:

- la selección de la forma di-A entre las posibles opciones para las dos bases;
- la selección de la estereoquímica 3'3'-RR en los enlaces de tiosulfato;
- la selección de las sustituciones bis-2'-F de tiofosfato de 3',3'-R,R-(2'F-A)(2'F-A) con la estereoquímica específica, en lugar de sustituyentes OH en la posición 2'.

Por lo tanto, este segundo documento no proporciona las enseñanzas faltantes en D1 o D2, por separado, que obviamente guiarán al experto en la materia a la estructura particular del compuesto reclamado en la Reivindicación 1. De hecho, la persona medianamente versada en la materia basada únicamente en las divulgaciones y enseñanzas separadas de D1 o D2, frente al problema de proporcionar dinucleótidos de purina cíclicos con enlaces 3',5'fosfodiéster con actividad mejorada, no estaría motivado para reemplazar el hidrógeno, OH, grupo alquil C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o un grupo alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, que se encuentran como sustituciones posibles de D1, o para reemplazar los dos OH de D2 con flúor, seleccionando entre los muchos sustituyentes posibles (párrafos [0070] y [0072]), y tener además una estereoquímica particular. Por el contrario, y si la persona medianamente versada en la materia pudiera combinar las enseñanzas de D1 y D2, estaría motivado para mantener las sustituciones de hidroxilo como se describe por D2 o, en el mejor de los casos, reemplazaría esta sustitución por un grupo

alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado como lo sugiere D1. En otras palabras, el arte previo no proporciona información suficiente para que la persona medianamente versada en la materia pueda llegar obviamente a los compuestos de su invención.

Además, como se demostró anteriormente, el compuesto reivindicado (que es diferente de D1, D2 y el documento citado en una nota al pie) proporciona efectos mejorados que no se pueden esperar razonablemente a partir de D1 y D2, o el documento citado por el Examinador, que se deriva de esas diferencias estructurales particulares. Adicionalmente, se proporcionan datos comparativos con el objetivo de demostrar que el patrón de sustitución particular y la estereoquímica del compuesto reivindicado tienen un impacto real en su actividad farmacológica, en particular, en lo que se refiere a variantes STING humanas, como la variante del alelo REF. Por lo tanto, estos resultados son una clara evidencia de la naturaleza no obvia del compuesto reivindicado, porque nada en D1 o D2 hubiera permitido a la persona medianamente versada en la materia predecir razonablemente que tal actividad farmacológica podría proporcionarse al diseñar un compuesto particular teniendo una sustitución particular con determinado patrón estereoquímico.

Es sólo mediante retrospectiva y a la luz de la divulgación del solicitante, que la persona medianamente versada en la materia seleccionaría entre las muchas opciones disponibles para llegar al compuesto reivindicado a partir de D1 y D2 y el documento pie de página citado por el Examinador.

En consecuencia, 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 el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos³. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen **una estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁴. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no***

³Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1

⁴Ibídem, Sección 10.8.1

revela la solución al problema⁵ (énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que los compuestos reclamados y su correspondiente efecto técnico no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona el Examinador.

En este caso, como se demostró previamente, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1 o D2 no se hubiera motivado a seleccionar flúor en ambas posiciones 2' en combinación con la estereoquímica específica del tiofosfato R,R, ya que ninguno de estos documentos proporciona compuestos ejemplificados que tengan estas características. Además, la actividad de los compuestos reivindicados es completamente sorprendente con base en D1 y D2, ya que no hay una enseñanza en dichos documentos que permita a la persona medianamente versada en la materia a predecir razonablemente que un compuesto que tenga dichas diferencias estructurales proporcionaría dicha actividad. Por lo tanto, los dos requisitos establecidos por la MAP se cumplen en la presente invención, como se demostró anteriormente.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente la invención no habría podido ser obviamente derivada 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. Por todo lo anterior, considero que la objeción acerca del nivel inventivo de la presente invención ha sido superada.

5. 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:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por concepto de examen de fondo.

⁵Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2