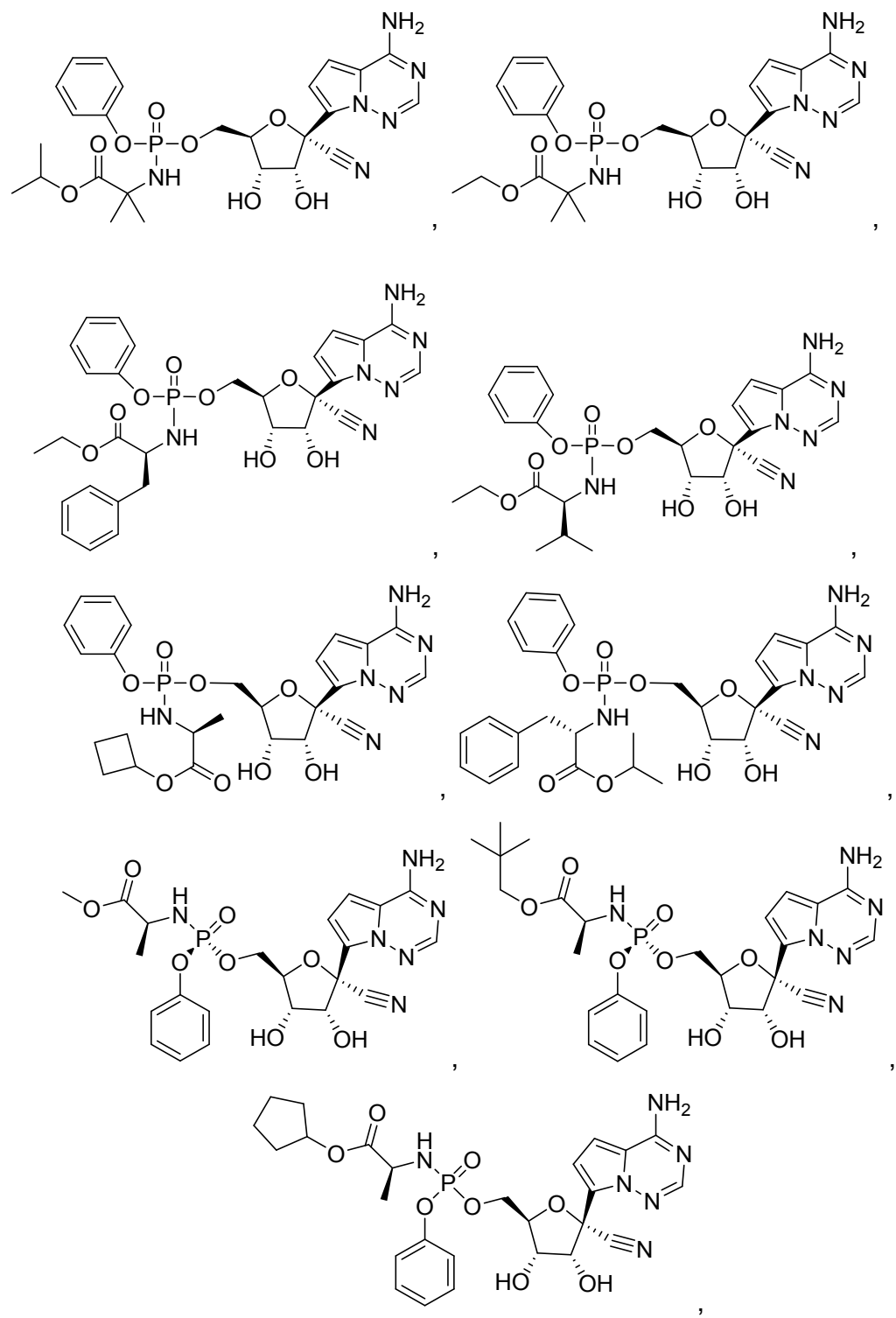


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DEPARTAMENTO FINANCIERO

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-GILEAD SCIENCES, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE 5-FOSFONO DE (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-AMINOPIRROLO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-7-IL)-3,4-DIHIDROXI-5-(HIDROXIMETIL)TETRAHIDROFURAN-2-CARBONITRILO".-Clase A61K 31/00.-Expediente de presentación: NC2017/0010633.-Expediente de aceptación: NC2018/0004954.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho mediante notificación por fijación en línea del 19 de octubre de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **12581** en relación con el título, la novedad 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. **TÍTULO.**

En primer lugar, el Señor Examinador sugiere modificar el título de la presente solicitud ya que éste hace referencia a materia no patentable.

Teniendo en cuenta la objeción mencionada y atendiendo las sugerencias del Señor Examinador, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de tal manera que se lee como sigue:

"DERIVADOS DE 5-FOSFONO DE (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-AMINOPIRROLO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-7-IL)-3,4-DIHIDROXI-5-(HIDROXIMETIL)TETRAHIDROFURAN-2-CARBONITRILO"

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título no hace referencia a métodos de tratamiento, y además refleja de manera más clara el objeto de la

solicitud. Por consiguiente, el nuevo título supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

En segundo lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva reivindicación 1:** corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, en la cual se ha eliminado el compuesto #7 de la lista de compuestos.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 1 reivindicación**, la cual se refiere de manera clara y concisa a un grupo de compuestos útiles como agentes antivirales de la familia *Filoviridae*, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

5. **NOVEDAD.**

A este respecto, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 1 no es novedosa teniendo en cuenta las enseñanzas del documento **(D1)**: "Methods and compounds for treating Paramixoviridae virus infection".

En ese sentido, el Examinador señala que el documento citado divulga el compuesto #7 de la lista de compuestos de la reivindicación 1, por lo tanto no reconoce la novedad de la presente solicitud.

Frente a dicha objeción, me permito indicar que el compuesto #7 ha sido eliminado de la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado. Asimismo, me permito afirmar que dicho documento no divulga, ni sugiere ninguno de los 14 compuestos derivados de 5-fosfono de (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-aminopirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado.

En consecuencia, me permito concluir que el capítulo reivindicatorio modificado es completamente novedoso frente a las enseñanzas del arte previo.

De esta manera, amablemente solicito a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

6. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento **(D2)** "1'-substituted-carba-nucleoside prodrugs for antiviral treatment".

En conexión con lo anterior, el Examinador asegura que el documento D2 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, dado que este documento divulga compuestos derivados de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina para el tratamiento de infecciones virales.

En ese orden de ideas, el Examinador indica que la diferencia entre los compuestos de la solicitud y los compuestos divulgados en D2, consiste en que los compuestos del documento D2 presentan un grupo metilo en la posición 2' del anillo de ribosa. Asimismo, el Examinador no reconoce ningún efecto técnico asociado a esta diferencia.

Por otra parte, el Examinador afirma que D2 se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde R¹ (correspondiente a la posición 2' del anillo de ribosa) es H.

Consecuentemente, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia, con el fin de modificar los compuestos divulgados en D2 para obtener compuestos alternativos con actividad antiviral sobre virus de tipo RNA, modificaría los compuestos divulgados en el documento D2, incluyendo el H en posición 2' del anillo de ribosa, para obtener los compuestos propuestos en la solicitud de manera obvia.

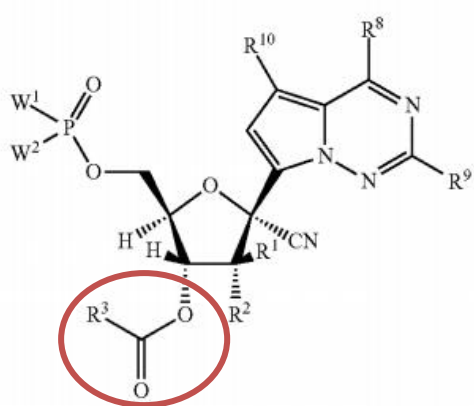
De esta forma, el Examinador establece que la reivindicación 1 carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo mencionado por el Examinador, me permito afirmar que las enseñanzas del documento D2, de ninguna manera anticipan o sugieren los compuestos reclamados con todas y cada una de sus características técnicas esenciales.

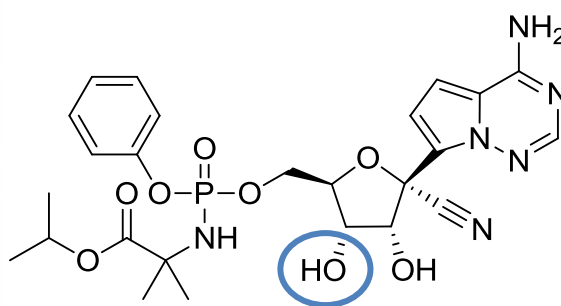
En ese orden de ideas, en primer lugar, me permito llamar la atención del examinador al hecho de que los compuestos divulgados por el documento D2 presentan otra diferencia estructural significativa con los compuestos reclamados en la presente

invención y no únicamente un grupo metilo en la posición 2' del anillo de ribosa como lo establece.

Así pues, como se evidencia en las siguientes figuras, el documento D2 divulga compuestos en los cuales el anillo de ribosa se encuentra esterificado en la posición 3' de la ribosa (círculo rojo). Dicha diferencia no es insignificante teniendo en cuenta que dicho grupo le confiere mayor volumen a la molécula, en comparación con el grupo OH presente en los compuestos de la presente invención (círculo azul). Adicionalmente, es importante resaltar que el grupo carbonilo presente en la posición 3' del anillo de ribosa puede afectar la distribución y densidad electrónica de la molécula y por ende incidir en la forma de unión a su diana molecular.



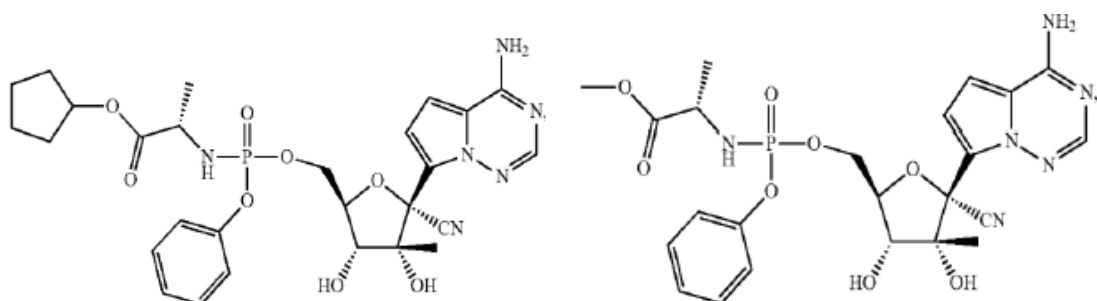
Compuestos de Fórmula I (D2)



Compuesto #1 de la solicitud

En adición a lo mencionado, también me permito afirmar que los sustituyentes del átomo de fósforo de los compuestos 1 a 6, 8 y 10 a 14 reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado **no son sugeridos ni divulgados por dicho documento**. Por ende, la persona del oficio normalmente versada en la materia al modificar los compuestos divulgados en el documento D2 (incluir el H en posición 2' del anillo de ribosa), **no obtendría** los compuestos mencionados de la solicitud.

Por otra parte, si bien el documento D2 divulga los siguientes compuestos



me permito afirmar que éstos no hacen parte de los compuestos con actividad antiviral propuestos en el documento D2, por el contrario, dichos compuestos únicamente se

divulgan porque pueden ser **útiles en la síntesis de compuestos de Fórmula I**, tal como lo indica el párrafo [0129] de D2: “*En otra realización, se proporcionan compuestos útiles para sintetizar los compuestos de Fórmula I seleccionados del grupo que consiste en(...)*”. Así pues, la persona versada en la materia **no tendría motivación alguna para seleccionar dichos compuestos**, incluir el H en posición 2’ del anillo de ribosa y esperar que estos exhiban algún tipo de actividad antiviral.

Aunado a lo anterior, también me permito indicar que los compuestos del documento D2 presentan actividad antiviral hacia el virus de la Hepatitis C, por el contrario los compuestos de la presente solicitud están dirigidos a virus de la familia *Filoviridae*, en donde se encuentran afecciones como Ébola y Marburg. En ese orden de ideas, una persona versada en la materia reconocería que un virus como el virus de la Hepatitis C es un virus de RNA monocatenario de **polaridad positiva**, mientras que virus como Ébola presentan un material genético de tipo RNA monocatenario de **polaridad negativa**.

De esta forma, la replicación y transcripción del material genético de los virus mencionados se lleva a cabo de una manera diferente, y por ende sus polimerasas son distintas: NS5B para el virus de la hepatitis C y la polimerasa L (L-pol) para virus como Ébola. Así pues, como lo establece la descripción de la solicitud en el párrafo [0163]: “*Los inhibidores se unirán a localizaciones sobre la superficie o en una cavidad de la polimerasa Filoviridae, los cuales tienen **una geometría única a la polimerasa Filoviridae***”, es evidente que los compuestos inhibidores deben presentar una geometría específica, cuya estructura con cada una de sus características no puede derivarse de los compuestos divulgados en el documento citado por el Examinador.

Finalmente, me permito afirmar que el documento D2 no sugiere, ni divulga ninguno de los 14 compuestos derivados 5-fosfono de (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-aminopirrollo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado. De hecho, no existe ninguna motivación para que la persona normalmente versada en la materia, seleccione los compuestos de dicho documento, los modifique y obtenga los compuestos de la solicitud o compuestos con actividad antiviral contra virus de la familia *Filoviridae*, por lo tanto este documento no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito afirmar que el capítulo reivindicatorio modificado y presentado junto con el presente memorial es totalmente claro y cuenta con pleno soporte en la descripción, 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 derivados 5-fosfono de (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo, objeto de la solicitud en estudio, son novedosos y de ninguna manera resultarían evidente para la persona normalmente versada en la materia a partir de las enseñanzas del documento del arte previo citado, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

8. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- i. Copia de las páginas **121 y 122** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud divisional, el cual está conformado por **1 reivindicación** y que reemplaza al documento presentado actualmente ante ese Despacho.

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 LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

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