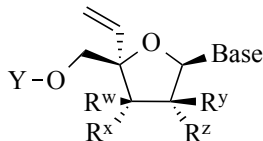


REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I.



I

en la que:

Y es $P(=X)(R)(R')$;

R es $O-R^1$ o $NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$;

R' es $N(R^4)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$, $-OP(=O)(OH)OP(=O)(OH)OH$ u $-OR^3$;

R¹ es fenilo o naftilo

cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente H o alquilo C₁-C₇;

o R^{2a} es H y R^{2b} y R⁴ forman juntos (CH₂)_n;

cada R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, fenilo o fenil-alquilo C₁-C₇, en el que fenilo y fenil-alquilo C₁-C₇ están opcionalmente sustituidos con alcoxilo C₁-C₇;

o R³ y R^{1'} forman juntos CH₂;

cada R⁴ es H;

o R^{2b} y R⁴ forman juntos (CH₂)₃;

R^w es H;

R^x es OH;

R^z es OH;

R^y es H;

o R³ y R^x forman juntos un enlace;

o R¹ y R^x forman juntos un enlace;

X es O o S; y

la base es uracilo, citosina, guanina, adenina, o timina, , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, alquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇, halógeno, nitro o ciano;

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

2. Compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es R' es O-R³, R³ es alquilo C₁-C₇, R es -OR¹ y R¹ y R^x forman juntos un enlace.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R es $-OR^1$, R^1 es fenilo sustituido con $R^{1''}$, R' es $-OR^3$ y R^3 y $R^{1''}$ forman juntos CH_2 .
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que X es O.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que X es S.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R es $O-R^1$ y R^1 es naftilo.
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R' es $N(R^4)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo y R^3 es isopropilo.
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R' es -
 $OP(=O)(OH)OP(=O)(OH)OH$.
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la base es citidina opcionalmente sustituida con halógeno.
10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la base es uridina opcionalmente sustituida con halógeno.
11. Compuesto seleccionado de la lista que consiste en:
 fosforamidato de 4'-viniluridin-5'-(O-fenil-*N*-(S)-1-(isopropoxicarbonil)etilo;
 fosforamidato de 4'-viniluridin-5'-(O-1-naftil-*N*-(S)-1-(isopropoxicarbonil)etilo;
 fosforamidato de 4'-viniluridin-5'-(O-1-naftil-*N*-(S)-1-(2,2-dimetilpropoxicarbonil)etilo;
 fosforamidato de 4'-viniluridin-5'-(O-1-naftil-*N*-(S)-1-(3,3-dimetilbutoxicarbonil)etilo;
 fosforamidato de 4'-viniluridin-5'-(O-1-naftil-*N*-(S)-1-(benciloxicarbonil)etilo;
 fosforamidato de 4'-viniluridin-5'-(O-1-naftil-*N*-(S)-1-(hexoxicarbonil)etilo;
 fosforamidato de 4'-viniluridin-5'-(O-1-naftil-*N*-(S)-1-(ciclopentoxicarbonil)etilo;
 fosforamidato de 4'-viniluridin-5'-(O-1-naftil-*N*-(S)-1-(ciclohexoxicarbonil)etilo;
 fosforamidato de 4'-viniluridin-5'-(O-2-naftil-*N*-(S)-1-(isopropoxicarbonil)etilo;
 fosforodiamidato de 4'-viniluridin-5'-{*N,N'*-bis[(S)-1-(isopropoxicarbonil)etilo]};
 fosforodiamidato de 4'-viniluridin-5'-{*N,N'*-bis[(S)-1-(2,2-dimetilpropoxicarbonil)etilo]};
 fosforodiamidato de 4'-viniluridin-5'-{*N,N'*-bis[(S)-1-(3,3-dimetilbutoxicarbonil)etilo]};
 fosforodiamidato de 4'-viniluridin-5'-{*N,N'*-bis[(S)-1-(benciloxicarbonil)etilo]};
 fosforodiamidato de 4'-viniluridin-5'-{*N,N'*-bis[(S)-1-(hexoxicarbonil)etilo]};

fosforodiamidato de 4'-viniluridin-5'-{*N,N'*-bis[(*S*)-1-(ciclopentoxicarbonil)etilo]};
 fosforodiamidato de 4'-viniluridin-5'-{*N,N'*-bis[(*S*)-1-(ciclohexoxicarbonil)etilo]};
 4'-vinil-5'-O-(2-oxido-4-*H*-1,3,2-benzodioxafosforin-2-il)-uridina;
 4'-vinil-5'-O-[bis(4-metoxifenoxi)fosfinil]uridina;
 éster isopropílico del ácido 4'-viniluridin-3',5'-ciclicofosfórico;
 fosforamidato de 4'-vinilcitidin-5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(etoxicarbonil)etilo);
 fosforamidato de 4'-vinilcitidin-5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etilo);
 fosforamidato de 4'-vinilcitidin-5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(neopentoxicarbonil)etilo);
 fosforamidato de 4'-vinilcitidin-5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(benciloxicarbonil)etilo);
 fosforamidato de 4'-vinilcitidin-5'-(*O*-1-naftil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etilo);
 fosforamidato de 4'-vinilcitidin-5'-(*O*-1-naftil-*N*-(*S*)-1-(2,2-dimetilpropoxicarbonil)etilo);
 fosforamidato de 4'-vinilcitidin-5'-(*O*-1-naftil-*N*-(*S*)-1-(benciloxicarbonil)etilo);
 fosforamidato de 4'-vinilcitidin-5'-(*O*-1-naftil-*N*-(*S*)-1-(3,3-dimetybutoxicarbonil)etilo);
 fosforamidato de 4'-vinilcitidin-5'-(*O*-1-naftil-*N*-(*S*)-1-(pentoxicarbonil)etilo);
 fosforamidato de 4'-vinilcitidin-5'-(*O*-1-naftil-*N*-(*S*)-1-(hexoxicarbonil)etilo);
 fosforamidato de 4'-vinilcitidin-5'-(*O*-1-naftil-*N*-(*S*)-1-(ciclohexoxicarbonil)etilo);
 fosforamidato de 4'-vinilcitidin-5'-(*O*-2-naftil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etilo);
 fosforodiamidato de 4'-vinilcitidin-5'-{*N,N'*-bis[(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etilo]};
 fosforodiamidato de 4'-vinilcitidin-5'-{*N,N'*-bis[(*S*)-1-(2,2-dimetilpropoxicarbonil)etilo]};
 fosforodiamidato de 4'-vinilcitidin-5'-{*N,N'*-bis[(*S*)-1-benciloxicarbonil)etilo]};
 fosforodiamidato de 4'-vinilcitidin-5'-{*N,N'*-bis[(*S*)-1-(3,3-dimetilbutoxicarbonil)etilo]};
 fosforodiamidato de 4'-vinilcitidin-5'-{*N,N'*-bis[(*S*)-1-(hexoxicarbonil)etilo]};
 fosforodiamidato de 4'-vinilcitidin-5'-{*N,N'*-bis[(*S*)-1-(ciclohexoxicarbonil)etilo]};
 4'-vinil-5'-O-(2-oxido-4-*H*-1,3,2-benzodioxafosforin-2-il)-citidina;
 4'-vinil-5'-O-[bis(4-metoxifenoxi)fosfinil]citidina;
 éster isopropílico del ácido 4'-vinilcitidin-3',5'-ciclicofosfórico;
 fosforamidato de 4'-viniladenosin-5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etilo);
 fosforamidato de 4'-viniladenosin-5'-(*O*-1-naftil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etilo);
 fosforamidato de 4'-viniladenosin-5'-(*O*-2-naftil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etilo);
 fosforodiamidato de 4'-viniladenosin-5'-{*N,N'*-bis[(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etilo]};
 4'-vinil-5'-O-(2-oxido-4-*H*-1,3,2-benzodioxafosforin-2-il)-adenosina;
 4'-vinil-5'-O-[bis(4-metoxifenoxi)fosfinil]adenosina;
 éster isopropílico del ácido 4'-viniladenosin-3',5'-ciclicofosfórico;
 fosforamidato de 4'-vinilguanosin-5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etilo);

fosforamidato de 4'-vinilguanosin-5'-(O-1-naftil-*N*-(S)-1-(isopropoxycarbonil)etilo;
 fosforamidato de 4'-vinilguanosin-5'-(O-2-naftil-*N*-(S)-1-(isopropoxycarbonil)etilo;
 fosforodiamidato de 4'-vinilguanosin-5'-{*N,N'*-bis[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etilo];
 4'-vinil-5'-O-(2-oxido-4-H-1,3,2-benzodioxafosforin-2-il)-guanosina;
 4'-vinil-5'-O-[bis(4-metoxifenoxi)fosfinil]guanosina;
 éster isopropílico del ácido 4'-vinilguanosin-3',5'-cíclicofosfórico;
 fosforamidato de 3'-desoxi-3'-fluoro-4'-viniluridin-5'-(O-1-naftil-*N*-(S)-1-(isopropoxycarbonil)etilo;
 fosforamidato de 3'-desoxi-3'-fluoro-4'-viniluridin-5'-(O-1-naftil-*N*-(S)-1-(2,2-dimetilpropoxycarbonil)etilo;
 fosforamidato de 3'-desoxi-3'-fluoro-4'-viniluridin-5'-(O-1-naftil-*N*-(S)-1-(benciloxycarbonil)etilo;
 fosforodiamidato de 3'-desoxi-3'-fluoro-4'-viniluridin-5'-{*N,N'*-bis[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etilo]};
 fosforodiamidato de 3'-desoxi-3'-fluoro-4'-viniluridin-5'-{*N,N'*-bis[(S)-1-(2,2-dimetilpropoxycarbonil)etilo]};
 fosforodiamidato de 3'-desoxi-3'-fluoro-4'-viniluridin-5'-{*N,N'*-bis[(S)-1-(ciclopentoxycarbonil)etilo]};
 fosforamidato de 3'-desoxi-3'-fluoro-4'-vinilcitidin-5'-(O-1-naftil-*N*-(S)-1-(isopropoxycarbonil)etilo;
 fosforamidato de 3'-desoxi-3'-fluoro-4'-vinilcitidin-5'-(O-1-naftil-*N*-(S)-1-(2,2-dimetilpropoxycarbonil)etilo;
 fosforamidato de 3'-desoxi-3'-fluoro-4'-vinilcitidin-5'-(O-1-naftil-*N*-(S)-1-(benciloxycarbonil)etilo;
 fosforodiamidato de 3'-desoxi-3'-fluoro-4'-vinilcitidin-5'-{*N,N'*-bis[(S)-1-(propoxycarbonil)etilo]};
 fosforodiamidato de 3'-desoxi-3'-fluoro-4'-vinilcitidin-5'-{*N,N'*-bis[(S)-1-(2,2-dimetilpropoxycarbonil)etilo]};
 fosforodiamidato de 3'-desoxi-3'-fluoro-4'-vinilcitidin-5'-{*N,N'*-bis[(S)-1-(hexoxycarbonil)etilo]}; y
 fosforodiamidato de 3'-desoxi-3'-fluoro-4'-vinilcitidin-5'-{*N,N'*-bis[(S)-1-(ciclopentoxycarbonil)etilo]}.

12. Composición que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

13. Composición que comprende el compuesto según la reivindicación 12.

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 NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS CON 4'-VINOLO COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL ARN DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL**".-Clase **A61K 31/52**.-Expediente número **NC2017/0003994.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 28 de mayo de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **6404** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, 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. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

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:

- ✓ Se limitó el alcance de **la reivindicación 1** del capítulo actualmente presentado, de tal forma que se restringieron los radicales Y, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R⁴, R^w, R^x, R^z, R^y, y la base. Adicionalmente, se reemplazó el término “halo” por “halógeno”, y alquilo inferior por alquilo C₁-C₇.
- ✓ Se reemplazó el término “halo” por “halógeno” en **las reivindicaciones 14 y 15** actualmente presentadas.
- ✓ Se eliminaron **las reivindicaciones 2 a 6, 10 y 16** actualmente presentadas.
- ✓ Se cambió la numeración y dependencia de **las reivindicaciones 7 a 9, 11 a 15 y 17 a 19** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de tal manera que en el capítulo reivindicatorio modificado corresponden a **las reivindicaciones 2 a 13**.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **13 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa al objeto de la presente solicitud, que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- *“La reivindicación 1 para el sustituyente R³ incluye el término “fenilalquilo inferior”, y para R^{2a} incluye el término “hidroxialquilo inferior”, estos carecen del requisito de concisión ya que no es posible determinar el alcance de la expresión “inferior”. Del mismo modo el término “heterocicloalquilo” utilizado para definir la base carece de concisión y sustento descriptivo ya que abarca un indeterminado número de compuestos.”*

Con respecto a lo anterior, me permito llamar la atención sobre el capítulo reivindicatorio modificado donde se ha remplazado el término “fenilalquilo inferior” por “fenil-alquilo C₁-C₇”, y se eliminaron los términos “hidroxialquilo inferior” y “heterocicloalquilo” de la reivindicación 1.

En consecuencia, solicito atentamente que la objeción anterior sea dada por superada.

- *“Se sugiere reemplazar la palabra “halo”, por halógeno.”*

Frente a lo anterior, me permito mencionar que, siguiendo la sugerencia del examinador, el término “halo” fue remplazado por “halógeno”, tal y como se evidencia en el punto 3.1 del presente memorial.

- *“La reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones de R^{2a} y R^{2b} involucran una elevada variabilidad estructural para la cual no existe sustento en la descripción. No es posible concluir mediante los ejemplos trasladados por la solicitante que exista una conservación de actividad cuando se propone dentro de estos radicales intercambiar por ejemplo un simple átomo de H por una molécula de mayor complejidad química y voluminosidad como un fenilo, naftilo con o sin enlazador de alquilo, los cuales están a su vez sustituidos como lo propone la solicitante para el sustituyente R1. Es evidente que la persona versada en la materia no está en capacidad de desarrollar toda la invención propuesta con la información contenida en la solicitud, y tampoco es posible establecer que todos estos compuestos dan lugar a una solución al problema técnico planteado.*

Se aclara a la solicitante que una invención no está limitada por los ejemplos allí ilustrados, sin embargo, lo que se observa como evidencia técnica es proporcionada por un grupo muy limitado de agentes evaluados con solo algunas modalidades de los sustituyentes propuestos. Por lo anterior, lo reivindicado corresponde a una extrapolación para un elevado número de compuestos reclamados.”

De acuerdo a esta objeción, me permito indicar que la definición de los sustituyentes R^{2a} y R^{2b} se ha limitado en el capítulo reivindicatorio modificado, de tal manera que ahora se reclama que R^{2a} y R^{2b} es H o alquilo C_1-C_7 . Adicionalmente, se restringieron los sustituyentes Y, R^1 , R^4 , R^W , R^X , R^Z , R^Y , y la base. De acuerdo a lo anterior, me permito afirmar que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente concisa, ya que presenta una generalización razonable de los ejemplos de la invención presentados en la memoria descriptiva, y por lo tanto la persona normalmente versada en la materia podría desarrollarla a partir del capítulo modificado y de los ejemplos.

Con base en lo anterior, amablemente solicito que dicha objeción sea reconsiderada.

Junto a lo anterior, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NOVEDAD.**

A este respecto, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 1 actualmente presentadas carecería de novedad con respecto a las enseñanzas de los documentos **US2003/0236216 A1 (D1)**, **US20070042988 A1 (D2)**, **WO2013096679 A1 (D3)**, y **WO2014070771 (D4)**.

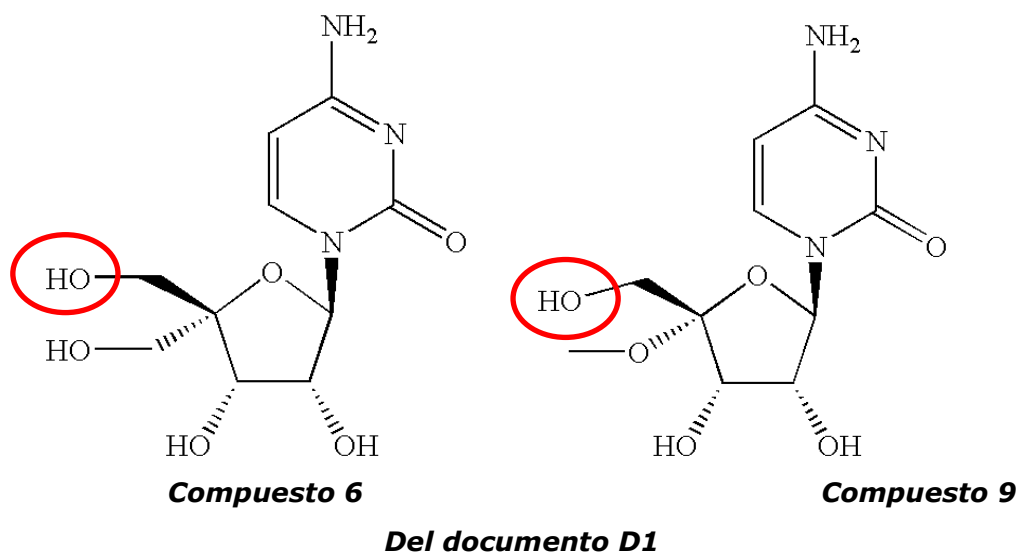
Con respecto a lo anterior, el Señor Examinador establece que las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 han sido divulgadas previamente en los documentos D1 a D4, los cuales divulgan compuestos nucleósidos.

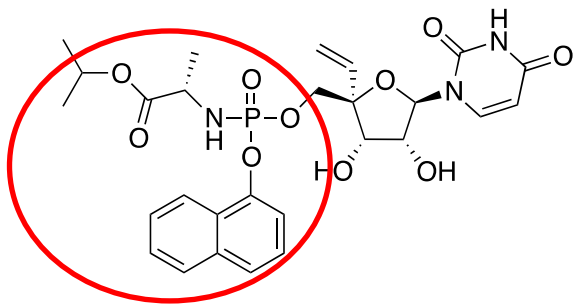
En el mismo sentido, el Señor Examinador asegura que las características esenciales de las reivindicaciones 2 a 16 y 18 actualmente presentadas también han sido divulgadas por los documentos D1 a D4.

En respuesta a tales afirmaciones, me permito afirmar que la presente solicitud es novedosa frente a los documentos citados por el Señor Examinador, tal y como se evidencia a continuación:

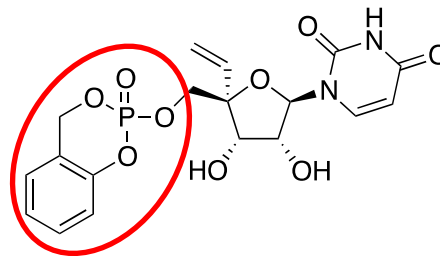
➤ **Diferencias de la presente invención con D1**

Frente a este documento, la presente invención tiene una gran diferencia estructural, ya que para los compuestos de D1, en la posición 5', el radical R pueden ser H o $—[P(O)(OH)—O]_nH$ donde $n=1, 2$ o 3 (mono, di, y trifosfato), sin embargo, en la presente invención en la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado se define que dicho sustituyente Y que es únicamente $P(=X)(R)(R')$. Por lo tanto, los sustituyentes en 5' de ambos documentos son radicalmente diferentes entre ellos, tal y como se muestra a continuación en los ejemplos de D1, en donde no hay un radical diferente a H en esa posición (círculo rojo), cosa que no sucede en los compuestos reclamados en la presente solicitud.





Compuesto I-2



Compuesto I-17

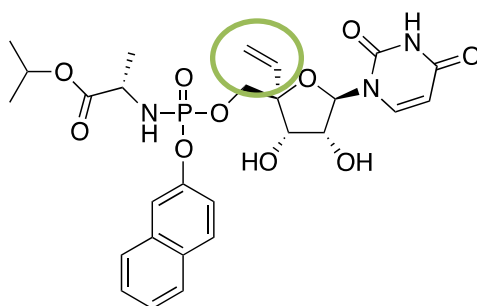
De la presente invención

En este sentido, me permito afirmar que el documento D1 se refiere a compuestos diferentes a los descritos en la presente solicitud, y por lo tanto de ninguna manera divulga todas y cada una de las características técnicas de la presente invención, ni se puede derivar de manera explícita o implícita de las enseñanzas de dicho documento, de tal manera que se confirma que la materia reclamada en esta solicitud es completamente novedosa frente a D1.

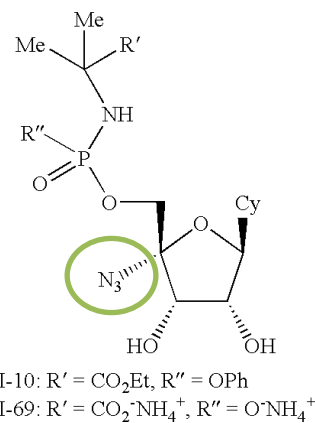
➤ **Diferencias de la presente invención con D2**

Con respecto al documento D2, en primera instancia, me permito indicar que dicho documento se refiere a profármacos de tipo fosforamidatos para el tratamiento del virus de la hepatitis C, por el contrario la presente invención se refiere a compuestos como inhibidores de la replicación del ARN del virus respiratorio sincital. Por lo tanto, el problema técnico a resolver en ambas solicitudes es diferente.

En segunda instancia, me permito mostrar que en el sustituyente en la posición 4' de la ribosa para el caso de la presente invención es un radical vinil, y para el documento D2 es el radical R^5 que, contrario a lo indicado por el examinador, solo puede ser elegido entre azida, $C\equiv CH$ o $-Z$ - $CH=CHCl$. En vista de lo anterior, es evidente que dichos grupos son muy diferentes al reclamado en la presente solicitud. Asimismo, es importante notar que, tal y como se evidencia enseguida, en los ejemplos del documento D2 solo se usa el grupo azida en dicha posición (circulo verde).



Compuesto I-9 de la presente invención

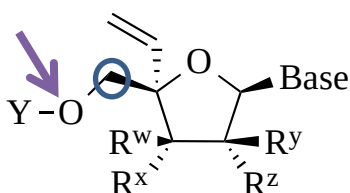


Ejemplo 18 de D2

De acuerdo a lo anterior, me permito afirmar que el documento D2 se refiere a compuestos diferentes a los descritos en la presente solicitud, y por lo tanto no divulga las características técnicas esenciales de los compuestos reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud, ni se pueden derivar de manera explícita o implícita de las enseñanzas de dicho documento, de tal manera que se ratifica que la materia reclamada en esta solicitud es completamente novedosa frente a D2.

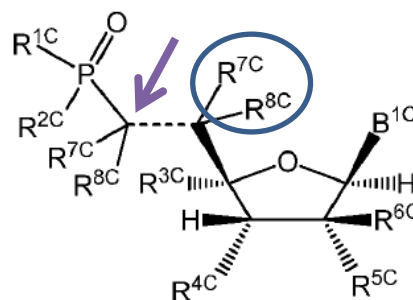
➤ Diferencias de la presente invención con D3

Frente al documento D3, me permito mencionar que los compuestos de Fórmula (III) en el documento D3 no son cercanos a los reclamados en la presente solicitud tal y como se observa en las estructuras presentadas a continuación, ya que estos no presenta un átomo de oxígeno en la posición 5' como si lo tienen aquellos reclamados en la invención (flecha morado). Además, en la presente solicitud no se describen sustituciones en el carbono en la posición 5' (ver circulo azul).



I

Fórmula I de la presente solicitud



(III)

Fórmula (III) del documento D3

Del mismo modo, para los compuestos de Fórmula (I) en el documento D3 se presenta una restricción estructural al final de la reivindicación 1, la cual se lee como sigue:

"provided that when the dashed line (-----) of Formula (I) is absent; R^{1A} is H; R^{3A} is OH; R^{4A} is fluoro; R^{5A} is fluoro; and B^{1A} is an unsubstituted cytosine; then R^{2A} cannot be allenyl;

provided that when the dashed line (-----) of Formula (I) is absent; R^{1A} is H; R^{3A} is OH; R^{4A} is fluoro; R^{5A} is hydrogen; and B^{1A} is an unsubstituted thymine; then R^{2A} cannot be Ci alkyl substituted with an N-amido; and

provided that when the dashed line (-----) of Formula (I) is absent; R^{1A} is H; R^{3A} is OH; R^{4A} is fluoro; R^{5A} is fluoro; and B^{1A} is an unsubstituted cytosine; then R^{2A} cannot be ethynyl."

En consecuencia, siempre que la línea punteada esté ausente en los compuestos de Fórmula (I), R^{1A} será hidrógeno y R^{4A} será flúor, la anterior situación no ocurre en los

compuesto de la presente invención ya que en dichas posiciones dichos sustituyentes no están presentados como posibles opciones, de acuerdo al capítulo reivindicatorio modificado, particularmente Y (R^{1A} de D3) no puede ser H y R^Y o R^Z (R^{4A} de D3) nunca son flúor. La anterior afirmación es evidente en los ejemplos presentes en el párrafos [0165], [0166] y [0167] del documento D3.

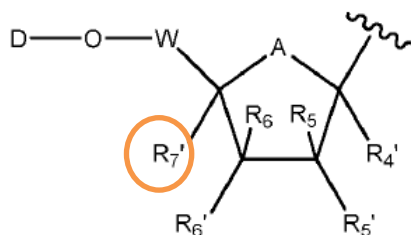
A partir de lo anterior, me permito aseverar que el documento D3 no describe las características esenciales de los compuestos reclamados en la presente solicitud, ni se pueden derivar de manera explícita, ni siquiera implícita, los compuestos reivindicados a partir de las enseñanzas de D3, por lo tanto los compuestos reclamados con completamente novedoso frente a este documento.

➤ **Diferencias de la presente invención con D4**

Ahora, en relación al documento D4, me permito mencionar en primer lugar que los compuesto reclamados en dicho documento están dirigidos a tratar o prevenir VIH, VHC, Norovirus, Saporovirus, citomegalovirus (CMV), virus del herpes (HSV-1, HSV-2), virus del Dengue, Fiebre amarilla o VHB. Lo anterior, contrario a los compuestos de la presente invención, en donde estos son inhibidores de la replicación del ARN del virus respiratorio sincital. Es decir, que ambos documentos se dirigen a enfermedades diferentes.

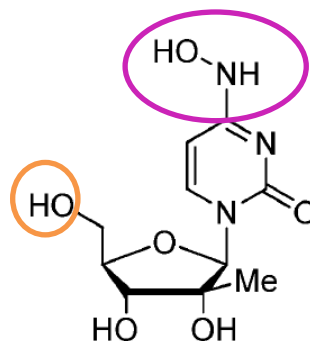
Por otro lado, es importante notar que el núcleo principal de los compuestos divulgados en el documento D4 es la base nitrogenada y no el nucleósido completo, como sucede en los compuestos reclamados en la presente invención, donde el nucleósido es el núcleo principal. Asimismo, me permito mencionar que la base usada en los compuestos del documento D4 es de tipo citosina únicamente con el grupo amino sustituido. Por el contrario en la presente invención se pueden usar diferentes bases nitrogenadas y, en los casos en que se usa citosina, la misma esta no se encuentra sustituida en el grupo NH_2 (circulo rosado), tal y como se presenta en las estructuras presentadas más adelante.

Anudado a lo anterior, me permito señalar que en la reivindicación 3 en el documento D4, donde se define el azúcar de la base nitrogenada de la reivindicación 1, el radical en la posición 5' se elige entre los grupos H, F, Cl, Br, I, OH, SH, NH_2 , $NHOH$, $NHNH_2$, N_3 , $C(O)OH$, CN, CH_2OH , $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$, R, OR, SR, SSR, NHR, y NR_2 , mientras que en la presente solicitud está presente únicamente el grupo vinil. Por lo tanto no es posible tener un grupo vinil en la posición 5' en el documento D4, como si se evidencia para la presente invención (circulo naranja).



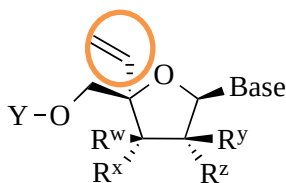
(II)

Fórmula (II)



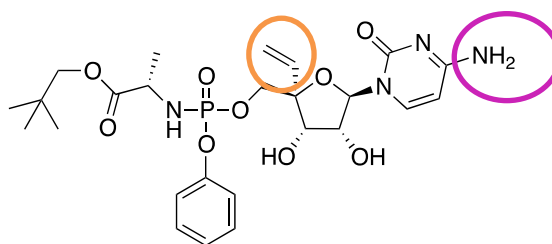
Compuesto 37

Del documento D4



I

Fórmula (I)



Compuesto I-22

De la presente invención

En consecuencia, las enseñanzas del documento D4 tampoco divulgan todas y cada una las características esenciales de los compuestos reclamados en la presente solicitud, ni se pueden derivar de este de forma explícita ni implícita de este. Por lo tanto dicho documento no afecta la novedad de la presente invención.

➤ Conclusión

De acuerdo con todos los argumentos previamente dados, me permito concluir que ninguno de los documentos citados por el Señor Examinador menciona un grupo vinil en la posición 5' junto con las demás características esenciales de los compuestos reclamados, como por ejemplo, el grupo fosoramidato en esa misma posición. Adicionalmente me permito reiterar que tampoco se puede derivar de dichos documentos, de manera explícita o implícita, los compuestos reivindicados en el capítulo reivindicatorio modificado, presentado junto con este memorial.

Por lo tanto, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas de los documentos citados, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 17 (reivindicación 11 del capítulo modificado) carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **US2003/0236216 A1 (D1)** y **US20070042988 A1 (D2)**.

A este respecto, el Examinador afirma que el documento D1 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que enseña nucleósidos de fórmula I donde X es O y R¹ es alquenil, Y es H, R^w, R^x y R^y son H, hidroxilo o halógeno y la base es guanina, al igual las sales farmacéuticamente aceptables

De acuerdo con el análisis del Examinador, la diferencia entre la invención definida en D1 y la reivindicación 11 es que en la presente solicitud existe un grupo vinilo en R¹.

Del mismo modo, el Examinador afirma que el efecto técnico asociado a la diferencia anterior consiste en proveer agentes inhibidores de la polimerasa VRS, útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por este virus.

Sin embargo, el Examinador asegura que el documento D2 de forma explícita que el sustituyente 5 corresponde a un grupo vinilo. De igual forma los compuestos de D2 son inhibidores de la replicación del ARN probados mediante el ensayo de luciferasa renilla, los compuestos evaluados en D2 presentan un IC50 entre 0.382 y 0.991 µM.

En consecuencia, el Examinador declara que la persona del oficio normalmente versada en la materia, se encontraría motivada a seleccionar un grupo vinilo como lo sugiere el documento D2 en la ribosa modificada del nucleósido del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 17 de la solicitud. Por lo tanto, el examinador asegura que la reivindicación 17 es obvia.

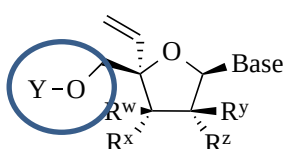
Asimismo, el Examinador afirma que las reivindicaciones dependientes 18 y 19 también son obvias.

En respuesta a tales afirmaciones, me permito señalar que las enseñanzas de los documentos señalados no anticipan de ninguna manera los compuestos inhibidores de la replicación del ARN del virus respiratorio sincital, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud.

Primeramente, me permito indicar que la reivindicación 11 define compuestos específicos de la Fórmula I de la reivindicación 1 de la presente solicitud, y en ningún punto del análisis de nivel inventivo el Examinador muestra que dichos compuestos estén presente en los documentos que afecta el Nivel Inventivo de la presente solicitud. Por lo anterior,

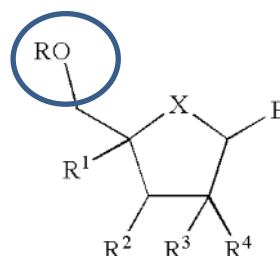
para demostrar el irrefutable carácter inventivo de la presente invención el análisis se realiza en primera instancia a la Fórmula I, y luego ejemplificando con los compuestos reclamados en la reivindicación afectada.

En relación a lo anterior, me permito mostrar que, tal y como se menciona en el punto 7 del presente memorial, los compuestos descritos en el documento D1 presentan una gran diferencia estructural con los compuestos reclamados en la presente invención. En este sentido, en el documento D1 el sustituyente unido al oxígeno de la posición 5' es el grupo R, el cual se define como hidrogeno, mientras que para el caso de los compuesto de la presente solicitud ninguno de esos grupos está presente en dicha posición (grupo Y), ya que se encuentra definido por $P(=X)(R)(R')$, que se refiere a un grupo fosforamidata (ver círculos azules).

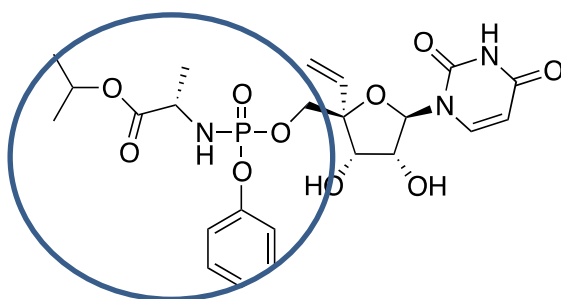


I

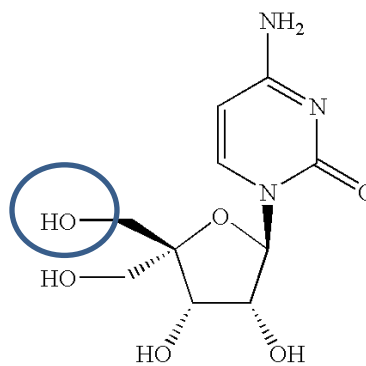
Fórmula I de la presente solicitud



Fórmula I del documento D1



Primer compuesto de la reivindicación 11



Compuesto 6 de D1

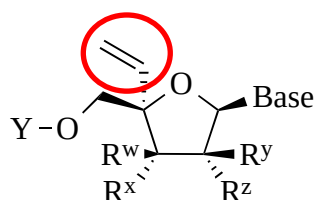
Es importante notar en este punto que, en la presente invención, los grupos presentes en Y son muchos más voluminosos que aquellos presentados en los ejemplos de D1, que en su gran mayoría es hidrogeno. En vista de lo anterior, de ninguna forma resultaría evidente para la persona normalmente versada en la materia esta situación, la cual cambiaría completamente las interacciones estéricas y electrónicas de los compuestos de interés con la diana molecular de trabajo.

Ahora bien, con respecto al documento D2, el Examinador asegura que el párrafo 32 de dicho documento describe que el grupo R^5 en la posición 4' está definido como un grupo vinil, tal y como se reclama en la presente solicitud, lo cual subsana la diferencia entre la presente invención y los compuestos de D1.

Como respuesta a la anterior afirmación, me permito mostrar que el documento D2 de ninguna manera reclama el grupo vinil en dicha posición, si no por el contrario define R^5 como azida, $C\equiv CH$ o $-(Z)-CH=CHCl$, por lo que cito textualmente dicho párrafo:

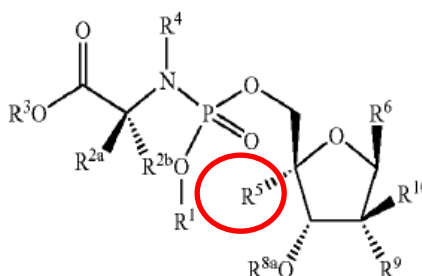
[0032] R^5 is azide, $C\equiv CH$ or $-(Z)-CH=CHCl$;

Adicionalmente, me permito mencionar que, en los ejemplos de dicho documento, el grupo preferido en la posición 4' es el grupo azido, ni siquiera el grupo etinil, ver círculos rojos.

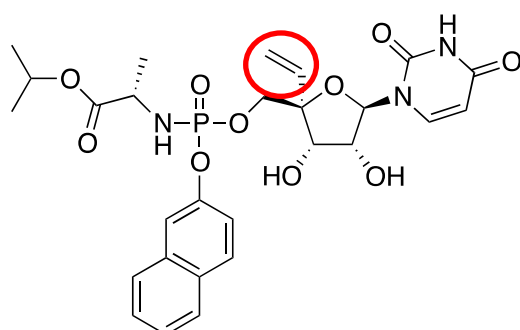


I

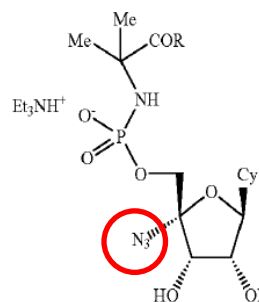
Fórmula I de la presente solicitud



Fórmula I de D2



Noveno compuesto de la reivindicación 11



I-22: $R = O^- Et_3MH^+$
I-21: $R = OEt$

Compuesto 18 de D2

Junto con los anteriores argumentos, me permito mencionar que ninguno de los dos documentos llevaría a la persona normalmente versada en la materia a usar el grupo vinil en la posición 4'. Es más, cordialmente me permito afirmar que el documento D2 muestra que la actividad biológica (IC50) de los compuesto en D2 está entre 0,382 y 0,991 μM , sin embargo, todos los compuestos mostrados, en la tabla de actividad de D2, presentan un grupo azida en posición 4' sustituyente R^5 . Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia se vería totalmente alejada de incluir un grupo vinil en dicha posición, ya que los resultados llevaría a buscar grupos que presente alta densidad electrónica como el grupo azida e incluso que estén cargados, como un grupo etinil $C\equiv CH$, como también divulga D2.

De acuerdo con todo lo anteriormente mencionado, incluso si la persona versada en la materia considerara combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2, me permito mencionar que dicho arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona normalmente versada en la materia a la obtención de los compuestos reclamados en la presente solicitud.

En este sentido, me permito concluir que la persona normalmente versada en la materia no tendría motivación alguna para incluir un grupo vinil en los compuestos de D1 ya que ningún compuesto en el documento D2 no enseña dicha posibilidad. Es más, las enseñanzas de dicho documento dirigirían a la persona en una dirección diferente. En consecuencia, la materia reclama con todas y cada una de sus características técnicas esenciales no se puede obtener de manera obvia a partir de los documentos D1 y D2.

En vista de los argumentos previamente presentados, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar compuestos derivados de nucleósidos sustituidos con 4'-vinilo como inhibidores de la replicación del ARN del virus respiratorio sincital, y está plenamente soportado 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 de nucleósidos sustituidos con 4'-vinilo como inhibidores de la replicación del ARN del virus respiratorio sincital, que son objeto de la solicitud en estudio son novedosos e inventivos frente a las enseñanzas de los documentos referenciados por el Señor Examinador, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **49 a 52** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **13 reivindicaciones**.

8. 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