

FOMULA LLAMADO DE ATENCION

Ref: Solicitud AR 102467 A1 (P20150103505).

Buenos Aires, 29 de mayo de 2020.-

Señor Presidente del

Instituto Nacional de la Propiedad Industrial

Lic. José Luis Díaz Pérez

Señor Comisario Administración Nacional de Patentes

Instituto Nacional de la Propiedad Intelectual

Dr. Eduardo Arias.

S / D

DI BELLO, JOSÉ MARÍA, DNI 20.521.423, en mi caracter de Presidente de la Fundación Grupo Efecto Positivo, Nro. de Personería Jurídica 0000627 inscrita en la Inspección General de Justicia con domicilio en calle Alberti 293 5to A de Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con el patrocinio letrado de la **Dra. MARÍA LORENA DI GIANO**, abogada, inscrita al T° 060 F° 508 de la CFAMDP, matrícula de Agente INPI PI 2249; venimos a formular llamado de atención contra la procedencia de la solicitud de patente AR 102467 A1 (P150103505) "MÉTODOS PARA TRATAR INFECCIONES POR EL VIRUS FILOVIRIDAE" fue presentada por Gilead Sciences en Argentina el 29-10-2015, con fecha de publicación 01-03-2017 y demanda prioridad entre las solicitudes US 62/072331 (29-10-2014) y US 62/105619 (01-2015).

1.- Objeto del Llamado de Atención:

Venimos por este medio a solicitar a la **Administración Nacional de Patentes que rechace la solicitud de referencia** atento que como se demostrará más adelante, la materia reivindicada no cumple con los requisitos de patentabilidad, novedad, actividad inventiva y aplicación industrial como asimismo carece de suficiente claridad y precisión descriptiva y por lo tanto no cumple con las prescripciones de la ley de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad Nro. 24.481 y su decreto reglamentario 260/96 conforme arts 4; 12 inc.b punto 3 y art. 20 y razones de hecho de derecho que a continuación se describen

ra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
T° IX F° 508 C. A. M. D. P.
060 F° 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

2.- Urgencia en la resolución de este pedido. Relevancia sanitaria de la droga que se pretende reivindicar:

Venimos a solicitar la URGENTE resolución de la solicitud de patente referenciada ya que se trata de un producto farmacéutico REMDESIVIR actualmente bajo estudio para el tratamiento de COVID-19 de gran incidencia en la salud pública de la población Argentina. El REMDESIVIR ha recibido el 1ro de mayo de 2020 la aprobación por parte de la FDA para ser usado como opción de emergencia en pacientes hospitalizados con COVID-19.

El COVID-19 es la enfermedad infecciosa causada por el coronavirus SARS- Cov-2 que se ha descubierto recientemente. Con fecha 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró al COVID-19 como una pandemia global luego de que el número de personas infectadas se extendiera a mas de 110 países. Los números actuales indican que más de 5.800.000 personas se han infectado y el número de fallecimientos asciende a más de 361.000. Actualmente en Argentina existe un total de casos confirmados de 14.702 de los cuales 510 personas han fallecido y se observa un aumento significativo de casos en las últimas semanas.

El colapso de los sistemas de salud que ha provocado el coronavirus SARS- Cov-2 ha puesto en alerta al mundo entero e impulsó a repensar el rol del Estado. El desafío actual frente a esta pandemia no solo implica asegurar la disponibilidad de salas de emergencia o mejorar condiciones laborales del personal del sector. También es imprescindible garantizar el acceso a medicamentos e insumos como herramientas básicas para tratar la enfermedad.

De demostrarse que el REMDESIVIR es efectivo para el tratamiento del COVID-19 será de vital importancia a nivel del país contar con este medicamento en dominio público que garantice el acceso universal a genéricas versiones asequibles.

3.- Legitimación-Personería-Oportunidad:

Conforme con el art. 28, último párrafo de la ley 24481 y modif. (T.O Dec. 60/96) "cualquier persona" puede formular observaciones fundadas respecto de una solicitud de patente publicada. Estas observaciones deberán consistir en la falta o insuficiencia de los requisitos legales para su concesión (en la falta de

M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

novedad, falta de aplicación industrial, falta de actividad inventiva o ilicitud del objeto de la solicitud).

La Ley de Patentes de Invención otorga legitimación a personas jurídicas para actuar en defensa de derechos e intereses colectivos y difusos, como es el caso de la organización oponente.

La legitimación para presentar el presente llamado de atención surge del estatuto de la organización presentante (que se acompaña con la presente) y se agrega además que la Fundación Grupo Efecto Positivo tiene amplia experiencia en el área del acceso a medicamentos en la región Latinoamericana y principalmente trabaja en promover y garantizar que las personas que viven con vih/sida accedan a tratamientos asequibles y de calidad.

Fundación Grupo Efecto Positivo (Fundación GEP), es una organización civil sin fines de lucro, con Nro. de Personería Jurídica 0000627 inscrita en la Inspección General de Justicia, del Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la Nación Argentina. Los objetivos de la fundación son:

1. Contribuir a reducir el riesgo de transmisión del vih y otras enfermedades de transmisión genital desde una perspectiva de salud integral, respetando el enfoque de género y en el marco de los Derechos Humanos;
2. Incidir en el ámbito político para mejorar la calidad de vida de las personas con vih;
3. Promover el debido ejercicio de los Derechos Humanos de las personas con vih y otras personas afectadas;
4. Promover la inclusión social de las personas más vulnerables al vih y al sida;
5. Reducir el estigma y la discriminación asociados con el vih-sida;
6. Promover el acceso a la información, a los insumos de prevención y tratamiento del vih, y sus coinfecciones; y
7. Contribuir a mejorar la adherencia a los tratamientos del vih y co-infecciones, infecciones concomitantes, y otras infecciones de transmisión genital.
8. Promover y garantizar el acceso a medicamentos y tratamientos asequibles y de calidad.

www.redlam.org.

4.- Fundamentos químicos del Llamado de Atención:

Se proporcionan compuestos, métodos y composiciones farmacéuticas para tratar infecciones por el virus *Filoviridae* administrando ribósidos, fosfatos


Dra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Fº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial

de ribósido, y profármacos del mismo. Particularmente, métodos y nucleósidos para tratar el virus del Ébola, el virus de Marburg y el virus Cueva.

A) Consideraciones iniciales: Falta de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial.

El solicitante pretende reivindicar una serie de análogos de adenosina con el mismo núcleo central, para usarlos como tratamiento en infecciones por virus *Filoviridae*. Los análogos de nucleósidos, como es ampliamente conocido, son compuestos sintéticos con similitud estructural a los nucleósidos naturales que son reconocidos por las enzimas virales e inhiben la replicación viral. Durante las últimas décadas, se han desarrollado varias estrategias con el objetivo de mejorar la estabilidad de este tipo de compuestos, la llegada de los mismos a las células y su eficacia como agentes antivirales. Según el solicitante el problema a resolver es la falta de composiciones y métodos para el tratamiento de infecciones por virus de la familia *Filoviridae*, en particular el virus del Ébola. La solicitud cuenta con 24 reivindicaciones, a continuación se presenta un resumen de las mismas:

TIPO DE PROTECCIÓN	REIVINDICACIÓN	DESCRIPCIÓN
Método de tratamiento	1-4	Un método para tratar una infección por <i>Filoviridae</i> utilizando un compuesto de fórmula IV, Markush. En las reivindicaciones 2-4 se especifican sustituyentes (R ⁷).
Método de tratamiento	5-7	El método de la reivindicación 1 utilizando un compuesto seleccionado.
Método de tratamiento	8-11	El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende adicionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable u otro agente terapéutico.
Método de tratamiento	11-14	El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, especificando el agente causante de la infección.

Método de tratamiento	15	El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde se inhibe la polimerasa de <i>Filoviridae</i> .
Compuesto	16, 17	Compuestos seleccionados, o una sal o hidrato de los mismos.
Composición	18	Composición que comprenda un compuesto definido, su sal o hidrato.
Uso del compuesto	19-21	Uso del compuesto definido en las reivindicaciones 1 a 7, 16-17 para terapia médica
Uso del compuesto	22-24	Uso del compuesto definido en las reivindicaciones 1 a 7, 16-17 para preparar un medicamento para terapia médica

El artículo 4 de la Ley 24.481 establece que: *“Serán patentables las invenciones de productos o de procedimientos, siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial:*

a) *A los efectos de esta ley se considerará invención a toda creación humana que permita transformar materia o energía para su aprovechamiento por el hombre.*

b) *Asimismo, será considerada novedosa toda invención que no esté comprendida en el estado de la técnica.*

c) *Por estado de la técnica deberá entenderse el conjunto de conocimientos técnicos que se han hecho públicos antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida, mediante una descripción oral o escrita, por la explotación o por cualquier otro medio de difusión o información, en el país o en el extranjero.*

d) *Habrá actividad inventiva cuando el proceso creativo o sus resultados no se deduzcan del estado de la técnica en forma evidente para una persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente*

e) *Habrá aplicación industrial cuando el objeto de la invención conduzca a la obtención de un producto industrial, entendiendo al término industria como comprensivo de la agricultura, la industria forestal, la ganadería, la pesca, la minería, las industrias de transformación propiamente dichas y los servicios.”*

J. M. Lorena Di Giano
 ABOGADA
 Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
 Pº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 2249

Como puede observarse en la tabla, las reivindicaciones 1-15 refieren a métodos de tratamiento médico aplicados a un humano que así lo necesite. Resulta pertinente aclarar que, los métodos terapéuticos están expresamente excluidos y no se consideran invenciones de conformidad con el artículo 6 de la Ley 24.281 que expresa: *“No se considerarán invenciones para los efectos de esta Ley:...e) Los métodos de tratamiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico aplicables al cuerpo humano”*. A su vez, los métodos terapéuticos carecen del requisito de aplicación industrial, por lo que no puede ser protegido por una patente, tal como lo establece el artículo 4 de la Ley 24.281, inciso e). Las reivindicaciones 1-15 de la presente solicitud no se refieren a un producto, sino a la forma en que son utilizados para obtener determinados efectos. En este caso, los efectos son producidos en el cuerpo del paciente, por lo que no tiene aplicación industrial.

Como será demostrado en detalle en los fundamentos para el rechazo de cada reivindicación en particular, los compuestos reivindicados, tanto la Fórmula IV de tipo Markush como sus sustituyentes, carecen de novedad y actividad inventiva de acuerdo al arte previo. A su vez, el uso de dichos compuestos ha sido divulgado para el tratamiento de infecciones virales causados por otras familias de virus. Las reivindicaciones 19-24 por lo tanto, equivalen a reivindicaciones de uso de una segunda indicación médica. De acuerdo a las “Pautas para el examen de Patentabilidad de Patentes sobre Invenciones Químico-Farmacéuticas”, “Las reivindicaciones de uso de un producto, incluyendo una segunda indicación médica (u otros usos médicos) de compuestos conocidos no son admisibles [...]son equivalentes a un método de tratamiento terapéutico y no presentan aplicabilidad industrial. Esta regla se aplica aún cuando la reivindicación se formule bajo la “fórmula suiza”, esto es “uso de x para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de y” o variantes de la misma” (Resolución conjunta INPI 107/2012 MI 118/2012 MS 542/2012, Anexo punto 4, xii).

Cabe destacar la falta de claridad y suficiencia descriptiva de la solicitud como se detalla en el análisis de las reivindicaciones, lesionando el artículo 20 de la Ley 24.481 *“La invención deberá ser descrita en la solicitud de manera suficientemente clara y completa para que una persona experta y con conocimientos medios en la materia pueda ejecutarla. Asimismo, deberá incluir*

el mejor método conocido para ejecutar y llevar a la práctica la invención, y los elementos que se empleen en forma clara y precisa". Por lo tanto, la solicitud debe rechazarse por no cumplir los requisitos de patentabilidad establecidos en los artículos 4, 6 y 20 de la Ley 24.481.

Se acompaña de las siguientes pruebas documentales:

1. Copia certificada del Estatuto de la Fundación Grupo Efecto Positivo y del acta de la última designación de autoridades;
2. Prueba N°1: **WO2012/012776 "Methods and compounds for treating Paramyxoviridae virus infections"**, fecha de publicación 26-01-2012. Este documento divulga una estructura Markush, sus posibles sustituyentes y sus sales farmacéuticamente aceptables. La estructura Markush de la presente solicitud así como todos los sustituyentes del grupo R⁷ están divulgados en este documento. También divulga composiciones, métodos de tratamiento y uso de los compuestos para tratar infecciones con *Paramyxoviridae*.
3. Prueba N°2: Cho A, Saunders OL, Butler T, et al. **Synthesis and antiviral activity of a series of 1'-substituted 4-aza-7,9-dideazaadenosine C-nucleosides**. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22(8):2705-2707. <https://doi:10.1016/j.bmcl.2012.02.105>, fecha de publicación 08-03-2012. Divulga la síntesis de una serie de análogos de 4-aza-7,9-dideazaadenosina, que poseen el mismo núcleo central que la fórmula Markush actual. Varios compuestos se solapan con los de la presente solicitud. También se encuentra divulgada la actividad antiviral de amplio espectro de los compuestos y la capacidad de inhibir a la polimerasa viral NS5V.
4. Prueba N° 3: **WO2012/040127 A1 "Substituted nucleotide analogs"**, fecha de publicación 29-03-2012. Este documento divulga una serie de análogos nucleosídicos sustituidos (y sus sales farmacéuticamente aceptables) para su uso en la inhibición de polimerasas virales, principalmente del virus de la Hepatitis C. El núcleo central de estos

compuestos es muy similar a la divulgada en la prueba N°1 y en la presente solicitud. Algunos de los compuestos divulgados se solapan con los presentes en la solicitud actual y en la prueba N°1, mientras que otros surgen del reemplazo bioisostérico en el biciclo de la base xántica, reemplazos obvios para un técnico en la materia.

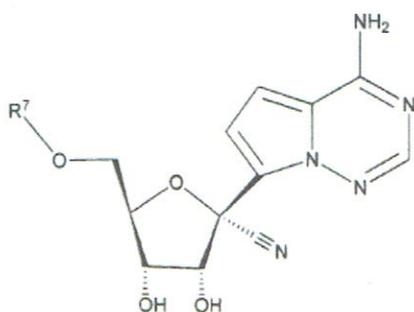
5. *Prueba N°4: Warren T, Wells J, Panchal R et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. Nature 508, 402–405 (2014). <https://doi.org/10.1038/nature13027>, fecha de publicación 02-03-2014.* Divulga el uso de otro análogo de adenosina para el tratamiento de infecciones con el virus *Filoviridae*.

Artículo de revisión citado:

- Stein, D. S., & Moore, K. H. P. (2001). **Phosphorylation of Nucleoside Analog Antiretrovirals: A Review for Clinicians.** *Pharmacotherapy*, 21(1), 11–34. doi:10.1592/phco.21.1.11.34439. Este artículo es citado para referir al estado de la técnica en cuanto a los requerimientos de fosforilación de los análogos de nucleósidos.

B) Reivindicaciones. Fundamentación para su rechazo

La **reivindicación 1** refiere a “Un método para tratar una infección por *Filoviridae* en un humano que necesita del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de **Fórmula IV**;



Fórmula IV

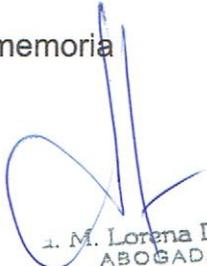

ra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Fº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2010

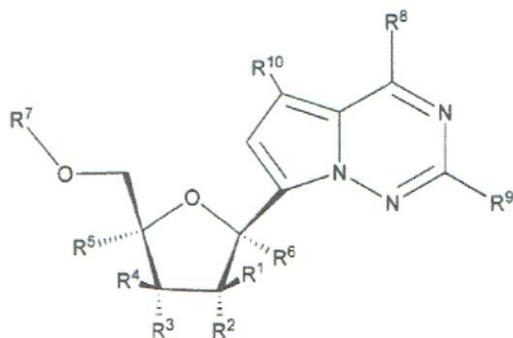
o una sal, hidrato o éster farmacéuticamente aceptable, del mismo,”

En esta reivindicación se pretende divulgar un método de tratamiento aplicable en un sujeto humano utilizando un compuesto de fórmula IV. Como fue expuesto en las consideraciones iniciales, los procedimientos o métodos terapéuticos aplicados al cuerpo humano no constituyen una invención de acuerdo al art. 6 de la Ley 24.481.

La fórmula IV es una fórmula de tipo Markush, y luego el solicitante pretende reivindicar distintos sustituyentes posibles, dando lugar a distintos compuestos con el mismo núcleo central, sus sales, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables. Según las “Pautas para el examen de Patentabilidad de Patentes sobre Invenciones Químico-Farmacéuticas”, “... los compuestos representados por la fórmula “Markush” serán admitidos siempre que se demuestre la existencia de unidad de invención, que cumplan los requisitos de patentabilidad y que la memoria descriptiva de la solicitud presente una descripción suficiente para obtener todos los compuestos previstos en la fórmula “Markush” reivindicada” (Resolución conjunta INPI 107/2012 MI 118/2012 MS 542/2012, Anexo punto 2, iv). El solicitante, en la presente reivindicación, busca reivindicar al menos 100 compuestos que se componen de un núcleo central único (Fórmula IV) y difieren en la composición de los sustituyentes del grupo R⁷. En la memoria descriptiva de la solicitud, se encuentra detallado el método de preparación para solamente 19 (diecinueve) compuestos que se desprenden de la fórmula Markush (Páginas 88 a 145 de la solicitud). De los cuales, se demuestra la actividad antiviral de 16 (dieciséis) compuestos contra algunos miembros de la familia de *Filoviridae* utilizando líneas celulares (Páginas 145 a 159 de la solicitud). Por lo que la protección de la fórmula Markush reivindicada debe quedar limitada a aquello que, a partir de lo divulgado en la memoria, pueda ser efectivamente reproducido por un técnico en la materia.

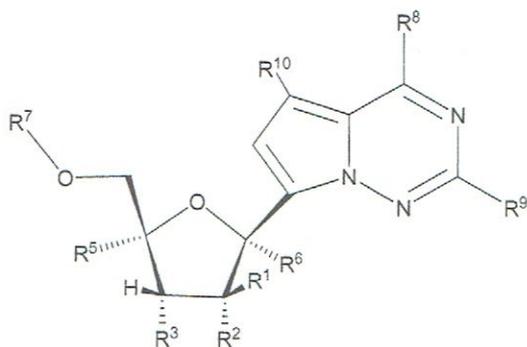
La fórmula IV se desprende de la fórmula I, detallada en la memoria descriptiva de la presente solicitud, siendo la misma:


M. Lorena Di Giano
ABOGADA
IX Fº 89 C. A. M. D. P.
50 Fº 503 C. F. A. M. D. P.
cente Prop. Industrial
Mat. 2249



Formula I (pág 29 de solicitud actual)

En el documento **WO2012012776**, con fecha de publicación 26-01-2012 y adjunto como Prueba N°1, se divulgan métodos y compuestos para tratar infecciones por el virus *Paramyxoviridae*. La reivindicación 1 de la prueba N°1 describe un compuesto de Fórmula I, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo (pág 146):

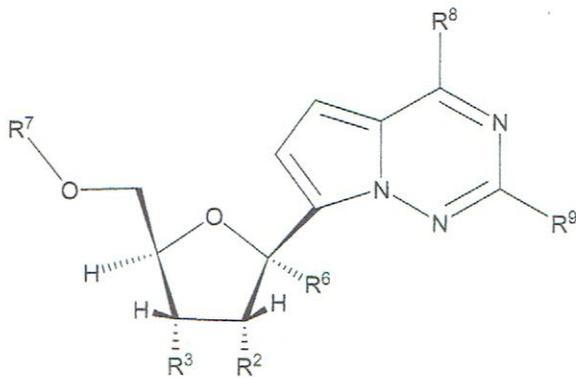


Formula I

Nótese que la Fórmula I de la solicitud actual y la Fórmula I divulgada en la prueba N°1 son las mismas, con la diferencia de que en dicho documento hay un átomo de H en la posición R⁴. Sin embargo, en la presente solicitud se establece que: "...R², R³, **R⁴**, o R⁵ es independientemente H, OR^a, ..." (pág 29 línea 6). Por lo tanto, la Fórmula I de la prueba N°1 es un caso particular de la Fórmula I de la presente solicitud, en donde R⁴ es H. Es decir que la Fórmula I de la presente solicitud ya ha sido descrita en el arte previo.

La reivindicación 3 del mismo documento divulga un compuesto con la fórmula III, derivado de la fórmula I que se detalló anteriormente (pág 150, Prueba N°1), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo:


 Dra. M. Lorena Di Giano
 ABOGADA
 T° IX F° 89 C. A. M. D. P.
 F° 060 F° 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 2249

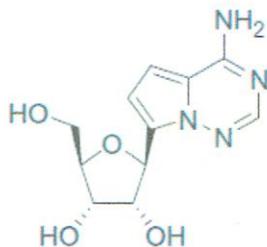


Formula III

y entre los sustituyentes posibles, divulga los siguientes:

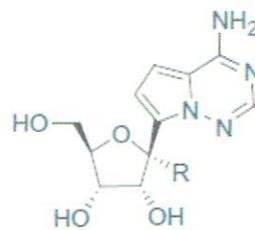
- El grupo R² es OR^a (reivindicación 5, pág 151, Prueba N°1) y R^a es H (reivindicación 1, pág 147, Prueba N°1);
- El grupo R³ es OH (reivindicación 6, pág 151, Prueba N°1);
- El grupo R⁶ es CN (reivindicación 4, pág 151, Prueba N°1);
- El grupo R⁸ es NH₂ (reivindicación 8, pág 151, Prueba N°1);
- El grupo R⁹ es H (reivindicación 10, pág 151, Prueba N°1).

La fórmula III con dichos sustituyentes, divulgados en la Prueba N°1, resulta idéntica a la fórmula IV de la presente solicitud. A su vez, Cho y colaboradores (2012, Prueba N°2) desarrollaron una serie de análogos de 4-aza-7,9-dideazaadenosina con sustituciones en la posición 1' y evaluaron su capacidad de actuar como agentes antivirales. Una de las sustituciones desarrolladas fue con el grupo CN. Por ejemplo el compuesto 3a:



4-aza-7,9-dideazaadenosina

(pág 2705 Prueba N°2)



- 3a R = CN
- 3b R = CH₃
- 3c R = vinyl
- 3d R = ethynyl

Compuesto 3a

(pág 2706 Prueba N°2)


 a. M. Lorena Di Giano
 ABOGADA
 T° IX F° 89 C. A. M. D. P.
 N° 050 F° 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 2248

El compuesto 3a (R = CN) posee el mismo núcleo central que la fórmula IV de la presente solicitud. También demostraron que dicho compuesto posee una potente actividad antiviral de amplio espectro, directamente relacionada con la inhibición de la ARN polimerasa viral (Prueba N°2, tabla 1 pág 2706, tabla 2 pág 2707).

El núcleo central de la fórmula IV de tipo Markush que se pretende reivindicar y su aplicación como agente antiviral carece de novedad frente al arte previo expuesto en las Pruebas N°1 y N°2.

La fórmula IV de la presente solicitud y la fórmula III de la Prueba N°1 con los sustituyentes detallados previamente, poseen un grupo R⁷. La reivindicación 1 de la presente solicitud enuncia que el grupo R⁷ se selecciona de uno de cuatro grupos (pág 160):

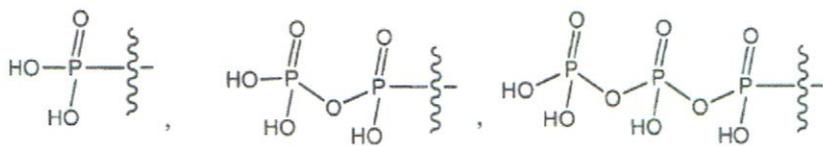
a) "H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), o -SO₂NR¹¹R¹²

y R se selecciona independientemente del grupo H, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido, arilo (C₆-C₂₀), arilo (C₆-C₂₀) sustituido, heterociclilo (C₂-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) sustituido, arilo (C₆-C₂₀) alquilo (C₁-C₈) o arilo (C₆-C₂₀) alquilo (C₁-C₈) sustituido" (pág 164).

En la prueba N°1, pág 147, reivindicación 1 expone que el grupo R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), o -SO₂NR¹¹R¹² y a su vez, R se selecciona independientemente del grupo H, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido, arilo (C₆-C₂₀), arilo (C₆-C₂₀) sustituido, heterociclilo (C₂-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) sustituido, arilo (C₆-C₂₀) alquilo (C₁-C₈) o arilo (C₆-C₂₀) alquilo (C₁-C₈) sustituido (pág 148, Prueba N°1). Los sustituyentes mencionados en el grupo a) de la presente solicitud son exactamente los mismos que los divulgados en la Prueba N°1. Dado que la fórmula III con los sustituyentes descritos en el párrafo anterior y divulgados en la Prueba N°1 resulta en la fórmula IV de la presente solicitud, y los sustituyentes del grupo R⁷,

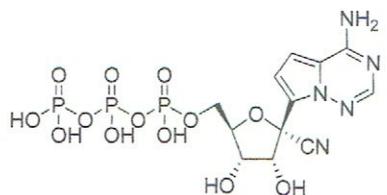
detallados en la sección "a)", son idénticos en ambos documentos, los compuestos resultantes también lo son, y por lo tanto carecen de novedad.

b)

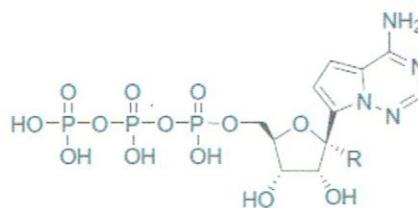


Como se mencionó en las consideraciones iniciales del presente llamado de atención, los compuestos reivindicados son análogos de adenosina, es decir, compuestos sintéticos con similitud estructural al nucleósido natural que es reconocido por la polimerasa viral. Para que estos compuestos puedan ser efectivamente reconocidos por las enzimas virales, deben ser fosforilados mediante tres fosforilaciones consecutivas, resultando en la forma mono, di y trifosfato del compuesto (ver por ejemplo Stein y col. 2001). El compuesto que posee los tres grupos fosfatos en su estructura es simplemente el compuesto activo que se genera en el interior celular por acción de enzimas endógenas. De modo que los tres compuestos se generan en el interior celular sin ningún tipo de intervención humana.

Por otra parte, este compuesto ya había sido divulgado en la reivindicación 13 de la prueba N°1 (pág 153); y en la prueba N°2 se muestra el compuesto 8a como el derivado trifosfato producido por "métodos publicados con anterioridad" (pág 2706/2):.



Prueba N°1



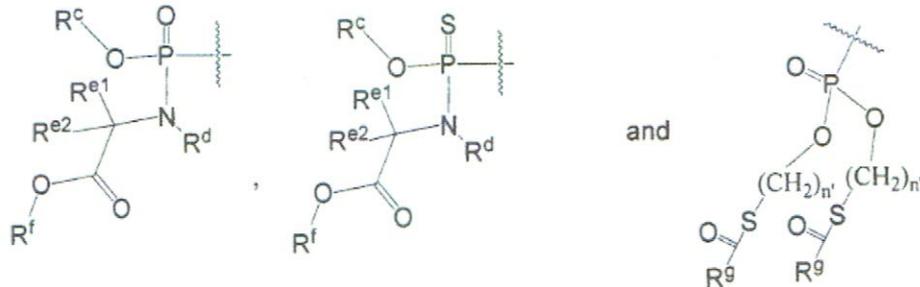
- 8a R = CN
- 8b R = CH₃
- 8c R = vinyl
- 8d R = ethynyl

Prueba N°2

Vemos que dichos compuestos son los mismos que el que se pretende reivindicar en la presente solicitud con tres grupos fosfato como grupo R⁷. Por lo tanto, los compuestos generados con los sustituyentes detallados en el grupo

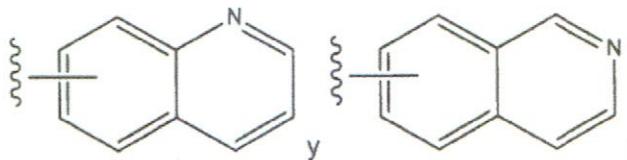
“b)” de la reivindicación 1 carecen de novedad y actividad inventiva según lo expuesto en las pruebas N°1 y N°2.

c)



en donde:

R^c se selecciona del grupo de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo



R^d se selecciona del grupo de H o CH₃;

R^{e1} y R^{e2} se seleccionan cada uno independientemente del grupo de H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo;

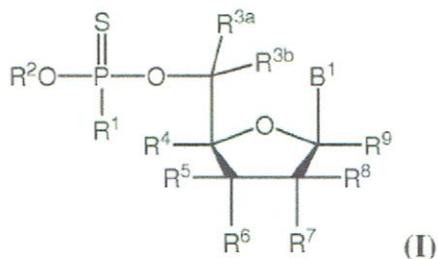
R^f se selecciona del grupo de H, alquilo (C₁- C₈), bencilo, cicloalquilo (C₃-C₆), y -CH₂- cicloalquilo(C₃-C₆);

R^g se selecciona del grupo de alquilo (C₁- C₈), -O- alquilo (C₃-C₆), bencilo, -O-bencilo, -CH₂- cicloalquilo (C₃-C₆), -O-CH₂- cicloalquilo (C₃-C₅), y CF₃; y n' es un entero seleccionado del grupo de 1, 2, 3, y 4; y (...)"

En esta sección (c), el solicitante intenta reivindicar una serie de compuestos que derivan de la diferente sustitución de los átomos de oxígeno del grupo fosfato (sustituyente R⁷) para formar ésteres o bien la sustitución de uno de los enlaces del P por N, formando fosfamidas. A su vez, las diferentes cadenas asociadas a los átomos de -O o -N están detalladas en las oraciones subsiguientes como R^d, R^{e1} y R^{e2}, R^f, R^g. De cada una de estas posiciones se presentan varias opciones de átomos, o bien restos de cadenas carbonadas de diferentes largos. En particular, todas estas opciones que el solicitante intenta reivindicar en esta solicitud, dando origen a distintos compuestos, ya se encuentran divulgadas en la Prueba N° 1 (Pág 147-148). Con respecto a los

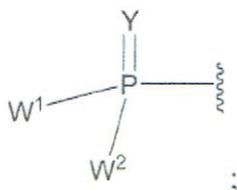
Dra. M. Lorena Di Giano
 ABOGADA
 T° IX P° 89 C. A. M. D. P.
 T° 060 P° 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mar. 2020

compuestos que tienen un átomo de S directamente unido al -P (presentes también esta sección (c)), los mismos han sido divulgados ampliamente en la Prueba N° 3 (Ej. Fórmula I, Pág 190)



(Fórmula I, Página 190, Prueba N° 3)

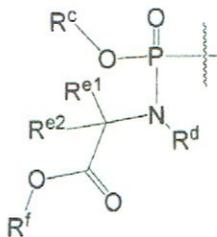
Además, en la Prueba N° 1, (Pág 147, línea 7) se aclara que uno de los átomos que puede estar unido (mediante un doble enlace) con el P puede ser -S, dando lugar a este grupo de compuestos:



“Donde Y o Y1 es independientemente, O, S, NR (...)” (Prueba 1, Página 147, línea 7).

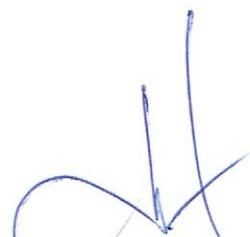
Incluso, muchos de los compuestos formados a partir de estas sustituciones presentes en la prueba N°1, se superponen con los obtenidos a partir de las sustituciones de los restos en los ítems b) y c) de la presente reivindicación. Aquí se detallan algunos ejemplos relevantes de lo previamente expuesto:

- En la presente solicitud (Pág 161, ítem c), para la siguiente estructura

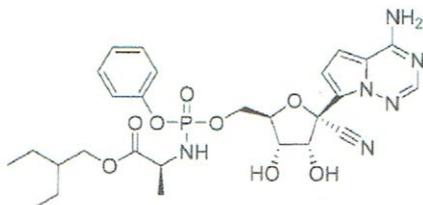


Si los sustituyentes seleccionados fueran:

R^c = -fenilo

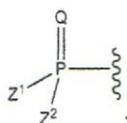

 Dra. M. Lorena Di Giano
 ABOGADA
 T° IX F° 89 C. A. M. D. P.
 T° 060 F° 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 2249

En ambos ejemplos, el primero correspondiente a la reivindicación 1 de la presente solicitud y el segundo correspondiente a la prueba número 1, se obtiene el siguiente compuesto (detallado en la reivindicación 13 de la prueba N°1 y en la 16 de la presente solicitud):



Mediante el análisis de este caso, que sirve de ejemplo de la falta de novedad de la presente reivindicación, podemos también demostrar que este grupo de compuestos obtenidos con las diferentes sustituciones detalladas en este ítem c), se encuentran solapados con los que se pueden obtener con los grupos presentes en la sección d) de la misma reivindicación (ver análisis posterior).

“d) Un grupo de fórmula



En donde

Q se selecciona del grupo de O, S, NR, +N(O)(R), N(O), +N(O)(O), o N-NR₂;

Z¹ y Z², cuando se toman juntas, son -Q¹(C(R^Y)₂)₃O⁻; en donde

cada Q¹ se selecciona independientemente del grupo de O, S, o NR; y

cada R^Y se selecciona independientemente del grupo de H, F, Cl, Br, I, OH,

R, -C(=Q²)R, -C(=Q²)O, -C(=Q²)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺NR₃, -SR, -S(O)R, -

S(O)₂R, -S(O)(O), -S(O)₂(O), -OC(=Q¹)R, -OC(=Q²)O, -OC(=Q²)(N(R)₂), -

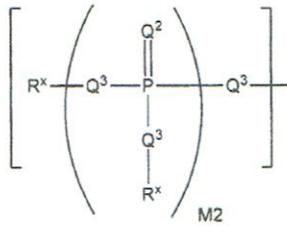
SC(=Q²)R, -SC(=Q²)O, -SC(=Q²)(N(R)₂), -N(R)C(=Q²)R, -N(R)C(=Q²)O,

-N(R)C(=Q²)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -O, o Z³; o cuando se toman

juntas, dos R^Y sobre el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

cada Q² es independientemente, O, S, NR, +N(O)(R), N(O), +N(O)(O), o

N-NR₂; o Z₁ y Z₂ son cada, independientemente, un grupo de Fórmula la:



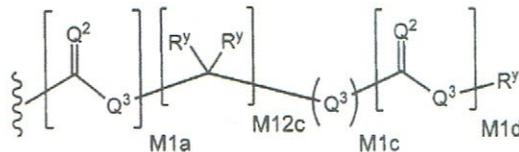
Formula Ia

en donde:

cada Q^3 se selecciona independientemente del grupo de un enlace, O, CR_2 , NR , $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$, $\text{N}(\text{O})$, $^+\text{N}(\text{O})(\text{O})$, N-NR_2 , S, S-S, $\text{S}(\text{O})$, o $\text{S}(\text{O})_2$;

M2 es un entero seleccionado del grupo de 0, 1 o 2;

cada R^x es independientemente R^y o la Fórmula



en donde:

cada M1a, M1c, y M1d es un entero independientemente seleccionado del grupo de 0 o 1;

M12c es un entero seleccionado del grupo de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

Z^3 es Z^4 o Z^5 ,

Z^4 es R, $-\text{C}(\text{Q}^2) \text{R}^y$, $-\text{C}(\text{Q}^2) \text{Z}^5$, $-\text{SO}_2 \text{R}^y$, o $-\text{SO}_2 \text{Z}^5$; y

Z^5 es un carbociclo o un heterociclo en donde Z^5 esta sustituido independientemente con 0 a 3 grupos R^y ;

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquenido ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), carbociclicualquilo ($\text{C}_4\text{-C}_8$), arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{20}$) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{C}(=\text{O})$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $-\text{S}(\text{O})_n$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{20}$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$); o R^{11} o R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico se puede reemplazar opcionalmente con $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NR}^a-$;

cada R^a se selecciona independientemente del grupo de H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquenido ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{20}$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$),

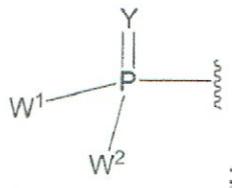
carbociclilalquilo (C₄-C₈), -C(=O)R, -C(=O)O, -C(=O)NR₂, -C(=O)SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(O), -S(O)₂(O), o -SO₂NR₂; en donde

cada R se selecciona independientemente del grupo de H, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) sustituido, arilo (C₆-C₂₀), arilo (C₆-C₂₀) sustituido, heterociclilo (C₂-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) sustituido, arilo (C₆-C₂₀) alquilo (C₁-C₈) o arilo (C₆-C₂₀) alquilo (C₁-C₈) sustituido;

cada n es un entero independientemente seleccionado del grupo de 0, 1, o 2; y en donde cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilo (C₆-C₂₀) alquilo (C₁-C₈) de cada R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de halo, hidroxilo, CN, N₃, N(R^a)₂ o OR^a; y en donde uno o más de los átomos no terminales de carbono de cada dicho alquilo (C₁-C₈) se pueden reemplazar opcionalmente con -O-, -S- o -NR^a-".

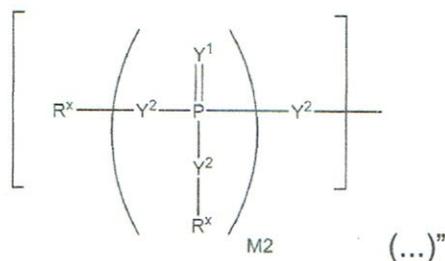
En esta sección, al igual que en las previas (b y c) el solicitante intenta reivindicar una serie de compuestos que son producto de las diferentes sustituciones del núcleo base presente en la sección a). Los sustituyentes mencionados en el grupo d) de la presente solicitud son nuevamente idénticos a los divulgados previamente en la Prueba N°1 (páginas 147, 148 y 149). Acá se muestra un ejemplo representativo (Página 147, Prueba N°1):

(...) "R⁷ es (...) o

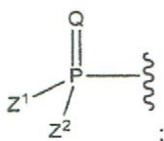


Cada Y o Y¹ es independientemente, O, S, NR, ⁺N(OR), ⁺N(O)(OR) o N-NR₂;

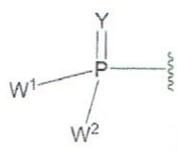
W¹ y W², cuando se toman juntos, son -Y³(C(R^y)₂)₃ Y³-; o uno de los W¹ o W² juntos con R³ o R⁴ es -Y³- y el otro W¹ o W² es la Fórmula Ia; o W¹ o W² son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



Como vemos, las opciones son idénticas a las que figuran en la presente solicitud (Páginas 161 y 162). Se observa una sutil diferencia en nomenclatura, que no cambia la esencia del presente análisis:



Pág 161, presente solicitud.



Pág 147, prueba N°1

En la presente solicitud, el sustituyente que se une por doble enlace al -P se denomina Q y, en cambio, se denomina Y en la prueba N°1. Luego los sustituyentes propuestos son idénticos, como se puede observar en el presente análisis. Lo mismo ocurre con la nomenclatura Z¹ y Z² vs. W¹ y W², siendo idénticas las opciones propuestas posteriormente (Prueba N° 1, Pág 147-149).

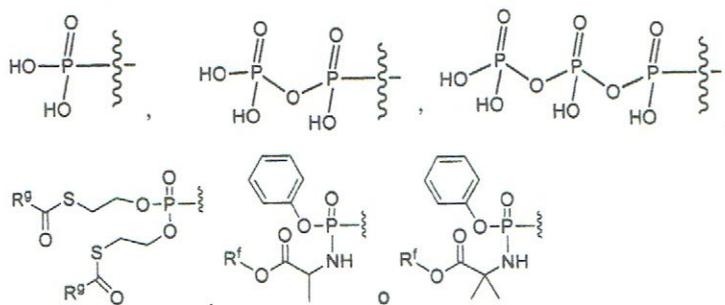
Al ser dichos sustituyentes idénticos en ambos documentos, los compuestos resultantes también lo son, y por lo tanto carecen de novedad. Además, esta serie de compuestos que se forman con los diferentes sustituyentes previamente explicitados, forman parte de un grupo (con un núcleo central que comprende un análogo nucleosídico) de compuestos previamente divulgados como posibilidad para tratamiento de infecciones virales de este tipo como fue demostrado en la Prueba N°2.

Con todo lo expuesto, es evidente que los compuestos que se intentan reivindicar en la reivindicación 1 carecen de novedad por formar parte del arte previo (Pruebas N° 1, 2, 3). Además, como fue expuesto en las consideraciones iniciales, los procedimientos o métodos terapéuticos aplicados al cuerpo humano no constituyen una invención de acuerdo al art. 6 de la Ley 24.481. Por lo tanto, la reivindicación 1 debe ser rechazada en forma completa por no cumplir con los art. 4, 6 y 20 de la Ley 24.481.

M^a. M. Lorena Di Giano
 ABOGADA
 T^o IX F^o 89 C. A. M. D. P.
 P^o 060 F^o 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 2249

La reivindicación 2 refiere a "El método de la reivindicación 1 en donde R^7 es H."

La reivindicación 3 refiere a "El método de la reivindicación 1 en donde R^7 es:

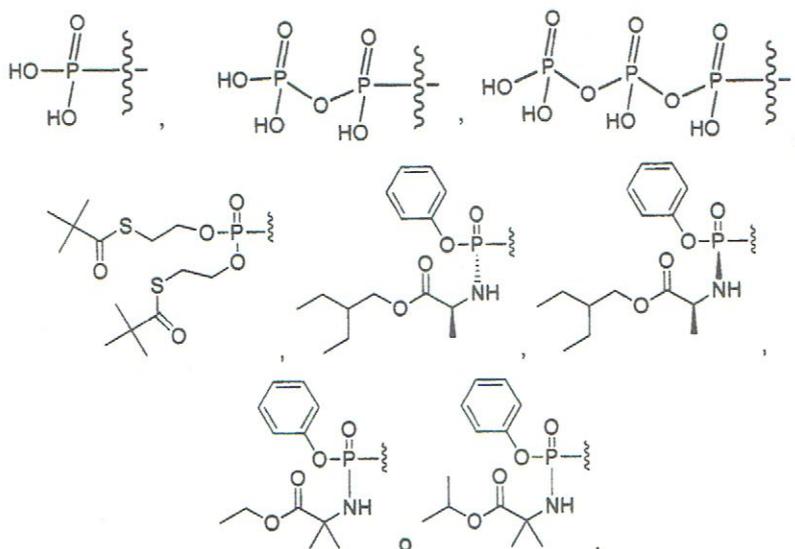


en donde

R^1 se selecciona del grupo H, alquilo C_1-C_8 , bencilo, cicloalquilo C_3-C_6 , y $-CH_2-$ cicloalquilo C_3-C_6 ; y

R^9 se selecciona del grupo alquilo C_1-C_8 , -O- alquilo C_1-C_8 , bencilo, -O- bencilo, $-CH_2-$ cicloalquilo C_3-C_6 , O- CH_2- cicloalquilo C_3-C_6 , y CF_3 .

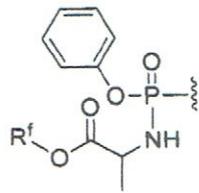
La reivindicación 4 refiere a "El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 en donde R^7 es:



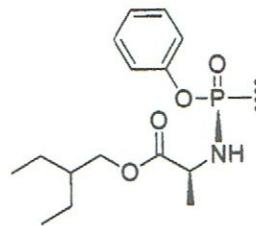
Las reivindicaciones 2, 3 y 4 son reivindicaciones de métodos de tratamiento aplicable en un sujeto humano. Cómo se desarrolló en las consideraciones iniciales, los procedimientos o métodos terapéuticos aplicados

al cuerpo humano no constituyen una invención de acuerdo al art. 6 de la Ley 24.481.

En estas reivindicaciones se seleccionan los sustituyentes del grupo R^f entre los divulgados en la reivindicación 1. Por un lado, puede observarse que los primeros tres sustituyentes (1, 2 o 3 grupos fosfato) son idénticos en las reivindicaciones 3 y 4. El resto de los grupos sustituyentes divulgados en la reivindicación 4, están incluidos en la reivindicación 3. Por ejemplo, el q sustituyente de la reivindicación 4 es el quinto sustituyente de la reivindicación 3 donde R^f es un alquilo de seis carbonos.



Reivindicación 3



Reivindicación 4

Y a su vez, TODOS los grupos divulgados en las reivindicaciones 2, 3 y 4 están incluidos en la reivindicación 1. En el análisis de la reivindicación 1 se expuso la falta de novedad y actividad inventiva de los compuestos respecto al arte previo divulgado en las pruebas N°1 y N°2.

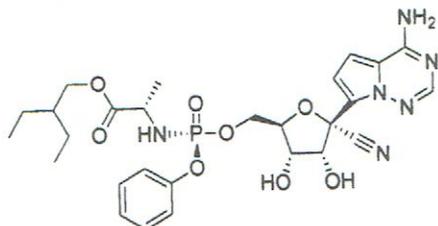
Por lo tanto, los compuestos generados con los sustituyentes divulgados en las reivindicaciones 2, 3 y 4 carecen de novedad y actividad inventiva. Estas reivindicaciones deben rechazarse por lesionar art 4 y 6 de la Ley 24.481.

La **reivindicación 5** refiere a "El método de la reivindicación 1 en donde el compuesto de Fórmula IV se selecciona del grupo de:

Dra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo

La **reivindicación 7** refiere a "El método de la reivindicación 1 en donde el compuesto de **Fórmula IV** es:

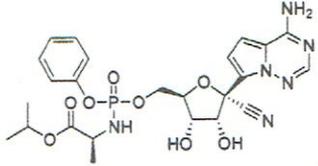
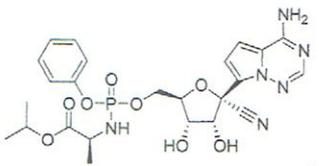
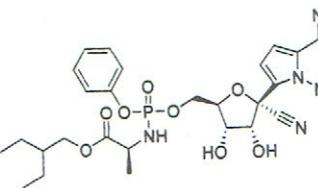
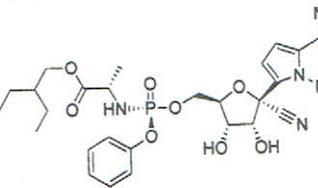
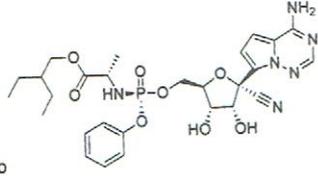
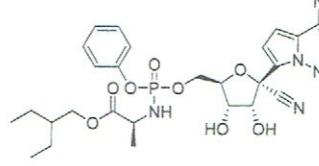


o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo

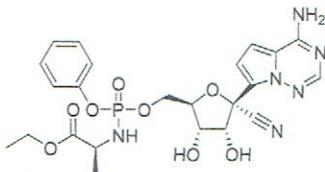
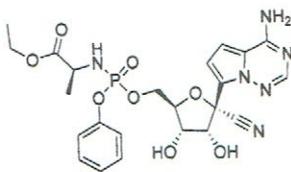
Las reivindicaciones 5, 6 y 7 son reivindicaciones de métodos de tratamiento aplicable en un sujeto humano. Como se desarrolló en las consideraciones iniciales, los procedimientos o métodos terapéuticos aplicados al cuerpo humano no constituyen una invención de acuerdo al art. 6 de la Ley 24.481.

En estas reivindicaciones se seleccionan los compuestos utilizando los sustituyentes del grupo R⁷ divulgados en la reivindicación 1, 3 y 4. Como se demostró en la reivindicación 1, dichos sustituyentes carecen de novedad frente al arte previo (Prueba N°1). A continuación se muestra en una tabla comparativa de los compuestos de la reivindicación 5, 6 y 7 y aquellos reivindicados en la prueba N°1.

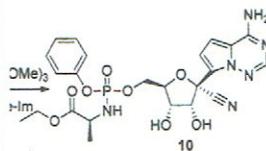
Solicitud p150103505 Reivindicación 5, 6, 7	Prueba N°1: WO2012012776 Reivindicación 13 (pág 152-153)	Aclaraciones
<chem>OC[C@H]1O[C@@H](C#N)[C@H](C2=CN3C=NC(=N3)N=C2N)C(O)[C@@H]1O</chem>	<chem>OC[C@H]1O[C@@H](C#N)[C@H](C2=CN3C=NC(=N3)N=C2N)C(O)[C@@H]1O</chem>	El 1° compuesto divulgado en las reivindicaciones 5 y 6 (pág 165 y 166) de la presente solicitud es idéntico al 1° compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 152).

		<p>El mismo compuesto también fue divulgado en la Prueba N°2 (3a, pág 2706).</p>
		<p>El 2° compuesto divulgado en la reivindicación 5 (pág 165) de la presente solicitud es idéntico al 8° compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 152).</p>
<p>a)</p>  <p>b)</p>  <p>c)</p> 		<p>El 3° compuesto divulgado en la reivindicación 5 y 2° de la reivindicación 6 (a, pág 166, 167) de la presente solicitud es idéntico al 9° compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 152). Nótese que los 3° y 4° compuestos de la reivindicación 6 y de la reivindicación 7 (b y c) tienen la misma estructura central y los mismos grupos sustituyentes que el compuesto a), divulgado en la Prueba N°1. El compuesto a), o compuesto 9 en la solicitud actual, tal como lo indica el solicitante en el ejemplo N°12 (pág 103), es sintetizado como una mezcla de los diastereómeros (S) y (R). Mediante métodos de separación convencionales comprendidos en el estado de la técnica se obtienen los compuestos b) ((S)-2-etilbutilo 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazinil)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)am</p>

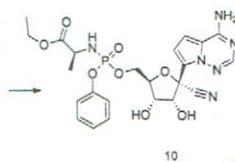
ino)propanoato) o compuesto 32 y c) ((S)-2-etilbutilo 2-(((R)((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato). Por lo tanto los compuestos a), b) y c) carecen de novedad respecto al arte previo.

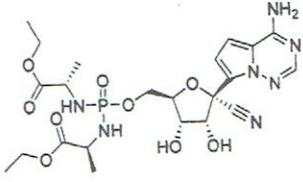
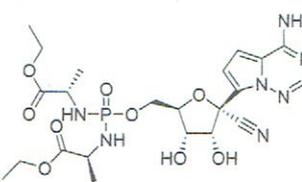
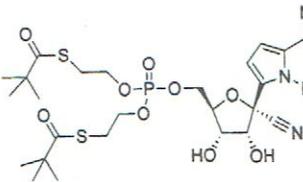
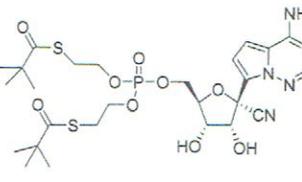
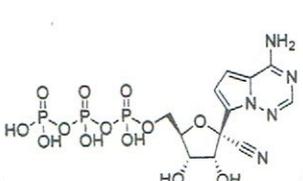
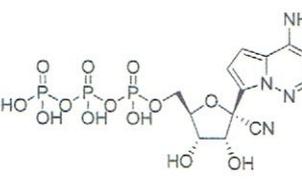


El 4° compuesto divulgado en la reivindicación 5 (pág 165) de la presente solicitud tiene el mismo núcleo central y los mismos grupos sustituyentes R⁷ que el 10° compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 153). Se trata del mismo compuesto, en el Ejemplo 13 de la presente solicitud se divulgan dos métodos de preparación de este compuesto o "compuesto 10" (pág 104) a utilizarse de forma indistinta. El procedimiento 1, vía cloridrato A, resulta en el compuesto



Mientras que el procedimiento 2, vía nitro benceno compuesto L, resulta en (pág 105)



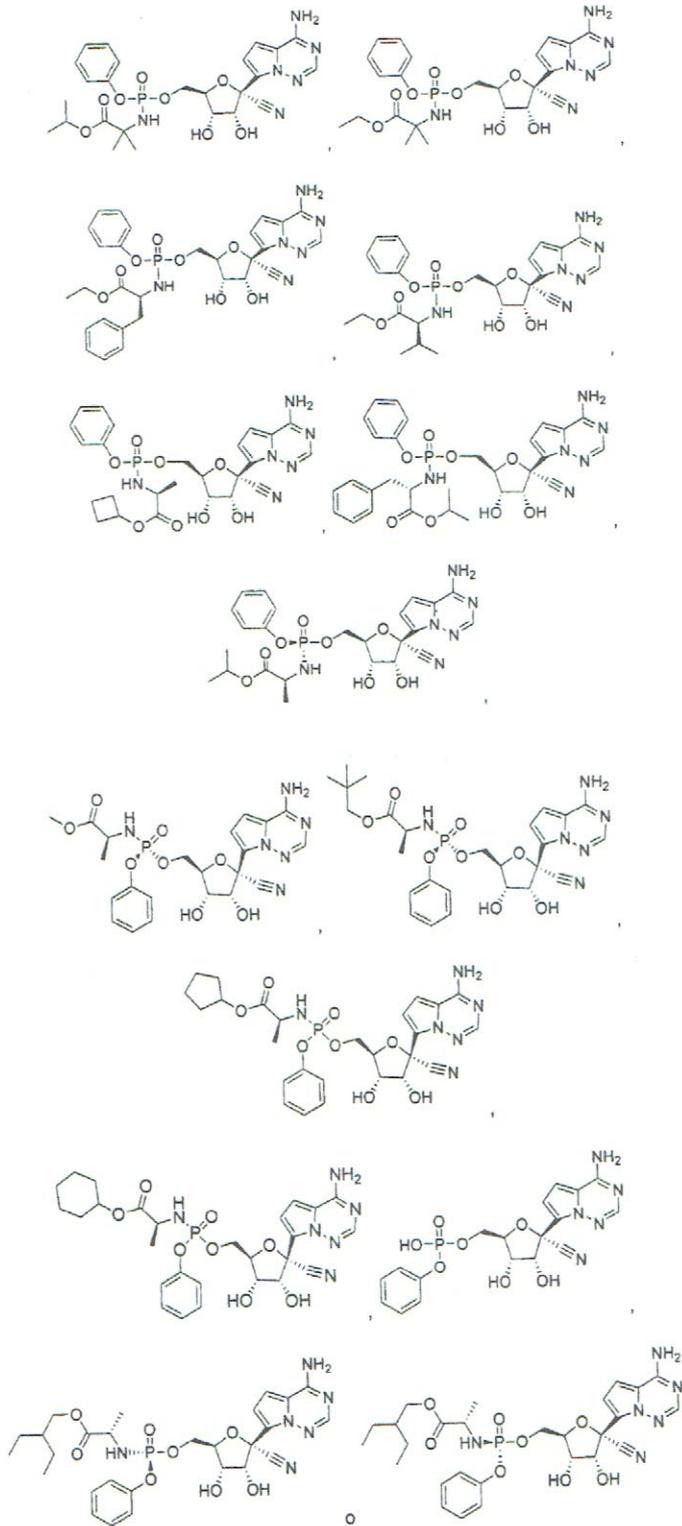
		<p>El 5° compuesto divulgado en la reivindicación 5 (pág 166) de la presente solicitud es idéntico al 12° compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 153).</p>
		<p>El 6° compuesto divulgado en la reivindicación 5 (pág 166) de la presente solicitud es idéntico al 15° compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 153). El mismo compuesto también ha divulgado en la Prueba N°2 (9a, pág 2706).</p>
		<p>El 7° compuesto divulgado en la reivindicación 5 (pág 165) de la presente solicitud es idéntico al 16° compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 153). El mismo compuesto también ha divulgado en la Prueba N°2 (8a, pág 2706).</p>

Las reivindicaciones 5, 6 y 7 divulgan compuestos y “una sal o éster farmacéuticamente aceptable” de los mismos. Dichos compuestos ya fueron divulgados en la reivindicación 13 de la Prueba N°1, así como sus sales o ésteres (pág 154). Tampoco se presentan ejemplos de sales y ésteres obtenidos y testeados. Por lo expuesto anteriormente las reivindicaciones 5, 6 y 7 carecen de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial, lesionando los art 4 y 6 de la Ley 24.481.

La **reivindicación 8** refiere a “*El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que comprende adicionalmente un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable*”

La **reivindicación 9** refiere a “*El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que comprende adicionalmente administrar una cantidad*”

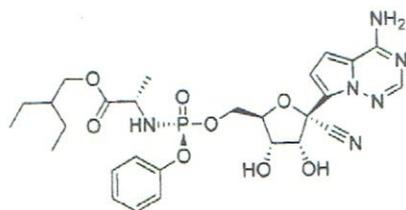
Dra. M. Lorena Di Giano
 ABOGADA
 T° IX F° 89 C. A. M. D. P.
 T° 060 F° 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 2249



o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.”

La reivindicación 17 refiere a “*Un compuesto de la reivindicación 34 que tiene la estructura*

Mrs. M. Lorena Di Giano
 ABOGADA
 Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
 Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 2249

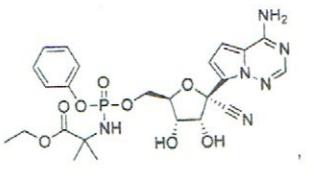
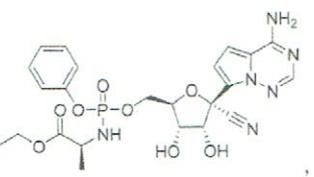
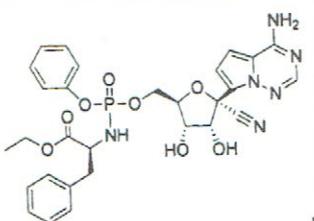
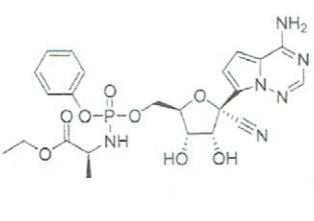


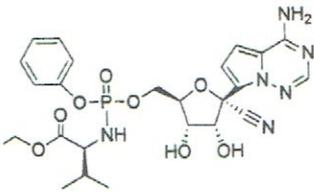
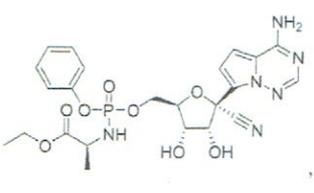
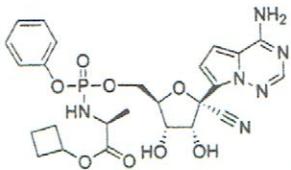
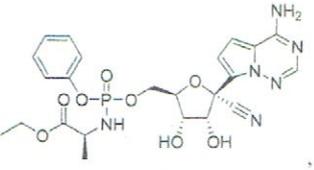
o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo”

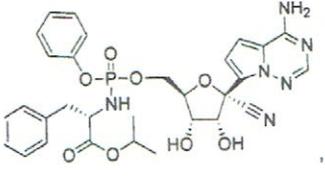
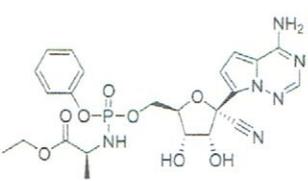
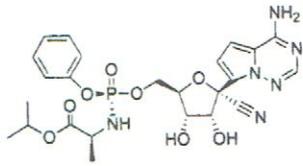
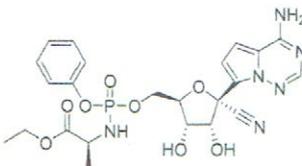
En este caso, el solicitante pretende reivindicar una serie de compuestos en una forma farmacéuticamente aceptable (sal o hidrato). En la reivindicación 16, el solicitante intenta reivindicar 14 compuestos en una forma farmacéuticamente aceptable y en la reivindicación 17, se busca reivindicar un compuesto particular del grupo presente de la reivindicación 16 (incluso se observa un error en la reivindicación, ya que cita a la “reivindicación 34”, constando la solicitud de sólo 24 reivindicaciones) en una forma farmacéuticamente aceptable.

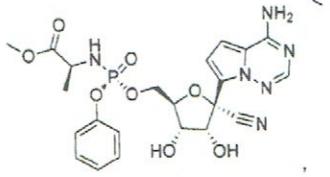
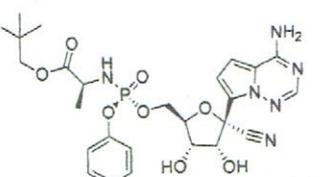
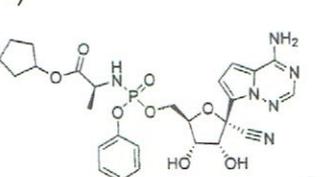
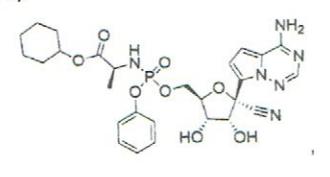
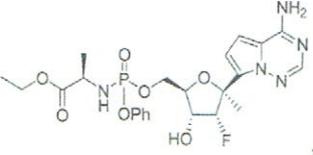
En el presente análisis se demostrará que ambas reivindicaciones carecen de novedad y no cumplen con los requisitos del artículo 4 de la Ley 24.481. Los compuestos que el solicitante intenta reivindicar formar parte del arte previo, tal y como se verifica en la Prueba N° 1. A continuación se muestra en una tabla comparativa de los compuestos de las reivindicaciones 16 y 17 de la presente solicitud y aquellos reivindicados en la prueba N°1:

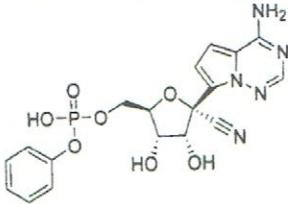
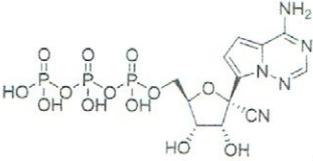
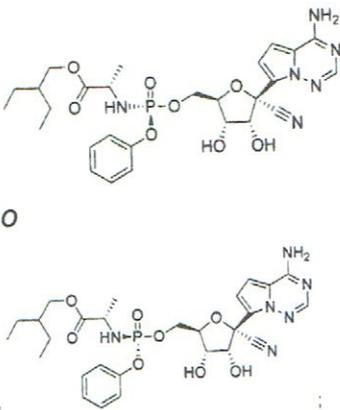
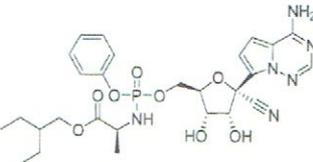
Solicitud p150103505 Reivindicación 16 y 17(pág 169-170)	Prueba N°1: WO2012012776 Reivindicación 13, 25 (pág 152,153,155,156)	Aclaraciones
		<p>El 1° compuesto divulgado en la reivindicación 16 (pág 169) de la presente solicitud es prácticamente idéntico al 2° compuesto de la reivindicación 25 de la Prueba N°1 (pág 155). Ambos compuestos tienen un mismo núcleo central cuyo azúcar está unido a un fosfato sustituido de manera diferencial. Nótese que la única diferencia entre las moléculas es la presencia de un -</p>

		<p>CH₃ unido al carbono directamente unido al átomo del -NH del aminoéster. Sin embargo, este compuesto es además un caso puntual de los compuestos divulgados en la reivindicación 1 de la prueba N°1 (pág 146-148) y detallado en la pág 52 de la misma prueba.</p>
		<p>El 2° compuesto divulgado en la reivindicación 16 (pág 169) de la presente solicitud es prácticamente idéntico al compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 153). Ambos compuestos tienen un mismo núcleo central cuya azúcar está unida a un fosfato sustituido de manera diferencial. Nótese que la única diferencia entre las moléculas es la presencia de un -CH₃ unido al carbono directamente unido al átomo del -NH. Sin embargo, este compuesto es además un caso puntual de los de los compuestos divulgados en la reivindicación 1 de la prueba N°1 (pág 146-148) y detallado en las pág 49 y 52 de la misma prueba.</p>
		<p>El 3° compuesto divulgado en la reivindicación 16 (pág 169) de la presente solicitud es casi idéntico al compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 153). Ambos compuestos tienen un mismo núcleo central cuya azúcar está unida a un fosfato sustituido de manera diferencial. Nótese que la única diferencia entre las moléculas es la presencia de un -CH₂ unido a fenilo, unido al átomo de carbono directamente unido al átomo del -NH. Sin embargo, este compuesto es además un caso puntual de los compuestos divulgados en la reivindicación 1 de la prueba N°1 (pág 146-148) y</p>

		<p>detallado en las pág 49 y 52 de la misma prueba, donde se admite que el sustituyente en cuestión pueda ser de entre 1 a 8 carbonos.</p>
		<p>El 4° compuesto divulgado en la reivindicación 16 (pág 169) de la presente solicitud es casi idéntico al compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 153). Ambos compuestos tienen un mismo núcleo central cuya azúcar está unida a un fosfato sustituido de manera diferencial. Nótese que la única diferencia entre las moléculas es la presencia de un -CH(CH₃)₂, unido al átomo de carbono directamente unido al átomo del -NH del aminoéster. Sin embargo, este compuesto es además un caso puntual de los compuestos divulgados en la reivindicación 1 de la prueba N°1 (pág 146-148) y detallado en las pág 49 y 52 de la misma prueba, donde se admite que el sustituyente en cuestión pueda ser entre 1 a 8 carbonos.</p>
		<p>El 5° compuesto divulgado en la reivindicación 16 (pág 169) de la presente solicitud es en esencia idéntico al compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 153). Ambos compuestos tienen un mismo núcleo central cuya azúcar está unida a un fosfato sustituido de manera diferencial. Nótese que la única diferencia entre las moléculas aquí presentadas es la presencia de un ciclo de 4 carbonos unido al átomo de oxígeno en el carbono Beta con respecto al -NH del aminoéster. Sin embargo, este compuesto es además un caso puntual de los compuestos divulgados en la reivindicación 1 de la prueba N°1</p>

		<p>(pág 146-148) y detallado en las pág 41 de la misma prueba, donde se admite que el sustituyente en cuestión pueda ser entre 1 a 8 carbonos, incluido un cicloalquilo.</p>
 <p>....</p>		<p>El 6° compuesto divulgado en la reivindicación 16 (pág 169) de la presente solicitud es prácticamente idéntico al compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 153). Ambos compuestos tienen un mismo núcleo central cuya azúcar está unida a un fosfato sustituido de manera diferencial. Nótese que la única diferencia entre las moléculas es la presencia de un -CH₂ unido a fenilo, unido al átomo de carbono directamente unido al átomo del -NH del aminoéster (al igual que el 3er compuesto divulgado en la presente reivindicación, pero con diferente configuración espacial de dicho sustituyente). Sin embargo, este compuesto es además un caso puntual de los compuestos divulgados en la reivindicación 1 de la prueba N°1 (pág 146-148) y detallado en las pág 49 y 52 de la misma prueba, donde se admite que el sustituyente en cuestión pueda ser entre 1 a 8 carbonos.</p>
		<p>El 7° compuesto divulgado en la reivindicación 16 (pág 169) de la presente solicitud es prácticamente idéntico al compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 153). Ambos compuestos tienen un mismo núcleo central cuya azúcar está unida a un fosfato sustituido de manera diferencial. Nótese que la única diferencia entre las moléculas es el sustituyente terminal del aminoéster donde se evidencia la presencia de un</p>

		<p>alquilo sustituido. Sin embargo, este compuesto es además un caso puntual de los compuestos divulgados en la reivindicación 1 de la prueba N°1 (pág 146-148) y detallado en las pág 49 y 52 de la misma prueba, donde se admite que el sustituyente terminal en cuestión podría ser un alquilo de 1 a 8 carbonos.</p>
<p>a)</p>  <p>b)</p>  <p>c)</p>  <p>d)</p> 		<p>Esta serie de compuestos divulgados ((a), b), c) y d)) en la reivindicación 16 (pág 169) de la presente solicitud son muy similares al compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 152). La totalidad de estos compuestos tienen un mismo núcleo central cuya azúcar está unida a un fosfato sustituido de manera diferencial. En particular, el compuesto presente en la prueba N° 1 presenta diferencias en la posición 1' y 2' de los carbonos del azúcar. Los compuestos a), b), c) y d) presentan -CN en la posición 1' (Ra) y -OH en la 2'. El compuesto presente en la prueba N°1 presenta -CH₃ y -F respectivamente. Sin embargo, en la prueba 1 también se declara una fórmula general en la que dichos grupos también pueden ser -ORa, donde Ra puede ser -H o halógeno (como el -F) en cualquiera de las dos posiciones. Además estos ejemplos (a, b, c y d) se diferencian principalmente en el resto terminal unido al oxígeno del éster: a) -CH₃, b) CH₂C(CH₃)₃, c) ciclopentilo, d) ciclohexilo. En la prueba N°1, reivindicación 13, dicho sustituyente es CH₂CH₃. Sin embargo, este compuesto es además un caso puntual de los compuestos divulgados en la reivindicación 1 de la prueba N°1</p>

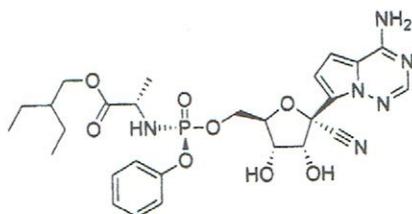
		<p>(pág 146-148) y detallado en la pág 49 de la misma prueba, donde se admite que el sustituyente terminal en cuestión pueda ser entre un resto de 1 a 8 carbonos.</p>
		<p>El 12° compuesto divulgado en la reivindicación 16 (pág 170) de la presente solicitud es muy similar al compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 153). Nótese que la única diferencia entre las moléculas aquí presentadas es la presencia de 2 átomos de fosfato unidos entre sí. En particular uno de los átomos de oxígeno unidos al fosfato se encuentra sustituido con un fenilo en el compuesto de la presente solicitud. Sin embargo, este compuesto tampoco resulta novedoso ya que se encuentra divulgado entre las opciones que se observan en la prueba N° 1 (pág 58): Uno de los grupos -OH del fosfonato puede permanecer sin sustitución pero el restante puede estar sustituido por un grupo C₆-C₂₀ (dentro de los cuales es posible el arilo).</p>
		<p>El 13° compuesto divulgado en la reivindicación 16 (pág 170) de la presente solicitud es en esencia idéntico al compuesto de la reivindicación 13 de la Prueba N°1 (pág 153). La totalidad de estos compuestos tienen un mismo núcleo central cuya azúcar está unida a un fosfato sustituido de manera diferencial. Nótese que la única diferencia entre las moléculas aquí presentadas es la configuración espacial alrededor del átomo de fosfato que no se</p>

		encuentra detallada en la presente reivindicación (ídem análisis de reivindicaciones 5,6 y7).
--	--	---

En la reivindicación 17 se intenta proteger uno de los compuestos de la mezcla racémica expuesto en la última fila de la tabla anterior.

El solicitante pretende reivindicar “una sal farmacéuticamente aceptable” de cualquiera de los compuestos, sin embargo no se presentan ejemplos de sales obtenidas y testeadas como corresponde según el art 20 de la Ley 24.481. Los compuestos divulgados en las reivindicaciones 16 y 17 carecen de novedad, actividad inventiva y suficiencia descriptiva, lesionando los art 4 y 20 de la Ley 24.481.

La **reivindicación 18** refiere a “Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo”.

Aquí se pretende reivindicar una composición farmacéutica que comprende un compuesto (Compuesto 32 o diastereomero S del compuesto 9) su sal o hidrato. Una composición farmacéutica caracterizada sólo por contener un compuesto sin aportar ningún otro salto técnico, es una composición obvia. Las técnicas de formulación y el conjunto de componentes que se pueden utilizar para desarrollar productos farmacéuticos en sus diferentes formas, son elementos bien conocidos para una persona capacitada en la técnica. Las pautas para examinar patentes establecen que “*Como excepción, las reivindicaciones sobre una formulación podrían ser aceptables cuando se resuelve, de manera no obvia, un problema de larga data en este caso se deberá consignar en la memoria la descripción de los ensayos realizados y los resultados obtenidos*”

Dra. M. Lorena Di Giano
 ABOGADA
 Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
 Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 2249

(Resolución conjunta INPI 107/2012 MI 118/2012 MS 542/2012, Anexo punto 4, ix). El solicitante describe en la memoria que los compuestos de la invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Las composiciones farmacéuticas de la solicitud pueden estar en forma de comprimido, crema o ungüento, suspensión acuosa, supositorio etc., llevado a cabo por cualquier técnico en la materia empleando las técnicas convencionales (pág 68-71). Además, la composición farmacéutica conteniendo una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto en cuestión ya había sido divulgada en la Prueba N°1 (Reivindicación 31, pág 160).

De modo que la reivindicación 18 carece de novedad, actividad inventiva, suficiencia descriptiva y no resuelve ningún problema de larga data. Por lo tanto debe ser rechazada de acuerdo al art 4 y 20 de la Ley 24.481.

La **reivindicación 11** refiere a *“El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde la infección por Filoviridae es causada por un virus Filoviridae”*

La **reivindicación 12** refiere a *“El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde la infección por Filoviridae es causada por un ebolavirus”*.

La **reivindicación 13** refiere a *“El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde la infección por Filoviridae es causada por Bundibugyo ebolavirus, Reston ebolavirus, Sudan ebolavirus, Tai Forest ebolavirus, o Zaire ebolavirus”*.

La **reivindicación 14** refiere a *“El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde la infección por Filoviridae es causada por un Virus de Marburg”*.

La **reivindicación 15** refiere a *“El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde en donde se inhibe la polimerasa de Filoviridae”*.

La **reivindicación 19** refiere a *“Un compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 16-17, o una sal farmacéuticamente*

dra. M. Lorena Di Blasio
ABOCADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una infección por virus Filoviridae en un humano”.

La **reivindicación 20** refiere a *“Un compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 16-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una infección por ebolavirus en un humano”.*

La **reivindicación 21** refiere a *“Un compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 16-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una infección por Virus de Marburg en un humano”.*

La **reivindicación 22** refiere a *“Uso de un compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 16-17, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar una infección por virus Filoviridae en un humano”.*

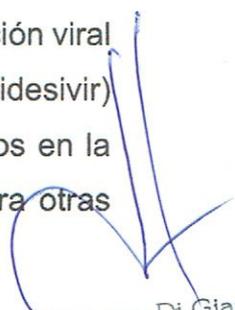
La **reivindicación 23** refiere a *“Uso de un compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 16-17, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar una infección por ebolavirus en un humano”.*

La **reivindicación 24** refiere a *“Uso de un compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 16-17, o una sal, hidrato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar una infección por virus de Marburg en un humano”.*

Las reivindicaciones 11-15 son reivindicaciones de métodos de tratamiento aplicable en un sujeto humano. Las reivindicaciones 19-24 corresponden a reivindicaciones de uso de indicación médica de un producto que, como fue detallado en las consideraciones iniciales, y de acuerdo a las “Pautas para el examen de Patentabilidad de Patentes sobre Invenciones Químico-Farmacéuticas”, son equivalentes a métodos de tratamiento terapéutico. Los métodos de tratamiento terapéutico aplicados al cuerpo humano, no constituyen una invención de acuerdo al art. 6 de la Ley 24.481 *“No se considerarán invenciones para los efectos de esta ley...e) Los métodos de tratamiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico aplicables al cuerpo humano”.*

El solicitante pretende reivindicar el uso de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1-7 y 16-17 para tratar infecciones por Filovirus. *Filoviridae* son una familia de virus de ARN que agrupa, entre otros, al virus del Ébola y al virus de Marburg. Los ejemplos 36-48 aportados por el solicitante comprenden ensayos de actividad antiviral *in vitro* con distintas líneas celulares, utilizando 16 compuestos reivindicados. Como fue demostrado previamente, los compuestos que se pretenden reivindicar en la solicitud carecen de novedad y actividad inventiva respecto al estado del arte a la fecha de prioridad invocada.

El uso de dichos compuestos como agentes antivirales también forma parte del arte previo. En la Prueba N°1 se divulga el uso de los mismos compuestos de esta solicitud para tratar infecciones causadas por *Paramyxoviridae* donde se inhibe la polimerasa viral (Reivindicaciones 19-24, pág 154,155). En la Prueba N°2, como se detalló anteriormente, se divulga una serie de compuestos con el mismo núcleo central que la Fórmula IV de la presente solicitud (incluyendo varios compuestos idénticos a los de esta solicitud) y su actividad antiviral *in vitro*. Mediante ensayos de efecto citopático en líneas celulares, se demostró la actividad antiviral de amplio espectro de dichos compuestos, incluyendo a virus de la familia *Flaviviridae* (HCV, YFV, DENV-2, WNV), *Orthomyxoviridae* (influenza A), *Paramyxoviridae* (parainfluenza 3), *Picornaviridae* (Coxsackie A), y *Coronaviridae* (SARS-CoV) (Tabla 1, pág 2706). Dicha actividad antiviral se debe a la combinación de la inhibición de la RNA polimerasa viral y la concentración intracelular del nucleósido trifosfato, y anticipan modificaciones estructurales de los compuestos 3a y 9a para mejorar la selectividad de los mismos (Tabla 2 pág 2707). Cabe mencionar que la inhibición de la polimerasa viral constituye el mecanismo de acción de los compuestos, es una propiedad intrínseca de los mismos y se trata de una proteína altamente conservada entre familias virales. De modo que, a la fecha de prioridad invocada, era sabido que dichos compuestos ejercen actividad antiviral de amplio espectro, directamente relacionada con la inhibición de la polimerasa. Además, se conocía la capacidad de inhibición de la replicación viral de la familia *Filoviridae* de otro análogo de adenosina (BCX4430, Galidesivir) (Prueba N° 4). Por lo tanto, cualquier técnico con conocimientos medios en la materia hubiese probado la actividad antiviral de los compuestos contra otras familias de virus de RNA, tal como Filovirus.


Dra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
º 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

Con lo expuesto, las reivindicaciones 11-15 y 19-24 deben ser rechazadas por carecer de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial conforme a los art 4 y 6 de la Ley 24.481.

C) Consideraciones finales

Según el solicitante el problema a resolver es la falta de composiciones y métodos para el tratamiento de infecciones por virus de la familia *Filoviridae*. A la fecha de prioridad invocada existían varios candidatos para el tratamiento de infecciones con el virus del Ébola y Marburg, tales como el remdesivir (comprendido en la solicitud en cuestión - compuesto 9 y 32 -), favipiravir, BCX4430, entre otros, que habían demostrado su efectividad *in vitro*. El solicitante solo provee ejemplos de la capacidad de inhibición viral de algunos de los compuestos realizando ensayos en líneas celulares, no brinda datos experimentales o ejemplos comparativos que evidencien una ventaja real de la invención. Los compuestos comprendidos en la solicitud, y su actividad antiviral de amplio espectro forman parte del estado del arte a la fecha de prioridad invocada.

Las reivindicaciones 1-15 y 19-24 no solo carecen de novedad y actividad inventiva sino que tampoco cumplen con el requisito de aplicación industrial. Las reivindicaciones 16-18 no presentan novedad ni altura inventiva. Ninguna de las reivindicaciones 1-24 de la presente solicitud cumplen con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Ley 24.481, específicamente los artículos 4, 6 y 20, por lo que la solicitud, en su totalidad, debe ser rechazada.

5.- Petitorio:

Por lo expuesto, solicitamos:

- 1) Se nos tenga por presentados en el carácter invocado;
- 2) Se tenga por formulado el llamado de atención contra la procedencia de la solicitud de patente AR 102467 A1 (P150103505), "MÉTODOS PARA TRATAR INFECCIONES POR EL VIRUS FILOVIRIDAE" fue presentada por Gilead Sciences en Argentina el 29-10-2015 ante el INPI, con fecha de

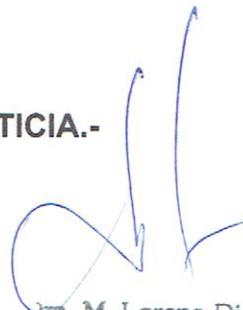
publicación 01-03-2017 y demanda prioridad entre las solicitudes US 62/072331 (29-10-2014) y US 62/105619 (01-2015).

PROVEER DE CONFORMIDAD QUE,

SERA JUSTICIA.-



JOSE MARIA DI BELLO
DNI 20.521.423



Dra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
º 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249