

FORMULA LLAMADO DE ATENCION

Buenos Aires, 19 de Mayo de 2022.-

Ref: Solicitud AR 109364 A1 (P20170102299).

**Señora Presidenta del
Instituto Nacional de la Propiedad Industrial
Dra. Mónica Noemí Gay
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 inscripta 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, inscripta 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 109364 A1 (P20170102299) "COMPUESTOS ANTIVIRALES" que fue presentada por Gilead Sciences, INC. en Argentina el 17-08-2017, con fecha de publicación 21-11-2018 y demanda prioridad entre las solicitudes US 62/377312 (19-08-2016) y US 62/457555 (10-02-2017) **a los fines que la Administración Nacional de Patentes 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 ni 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.

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

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

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.

II- Fundamentos del Llamado de Atención:

La presente solicitud "COMPUESTOS ANTIVIRALES" fue presentada por Gilead Sciences, INC. en Argentina el 17-08-2017, con fecha de publicación 21-11-2018 y demanda prioridad entre las solicitudes US 62/377312 (19-08-2016) y US 62/457555 (10-02-2017).

Se describen compuestos para tratar una infección viral de *Retroviridae*, en particular una infección causada por el virus del VIH, y el uso de los mismos en terapia. También se describen productos intermediarios y una sal sódica de los compuestos.

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

El solicitante pretende reivindicar una serie de compuestos inhibidores de la cápside del virus del VIH, denominados en la presente solicitud como Fórmula **la, lb, Ila y Iib**. Los

Dra. M. Lorena Di Giannò
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

compuestos **la** y **lb** presentan la misma estructura: mientras que el compuesto **la** comprende a todos los diastereoisómeros, el compuesto **lb** presenta una configuración absoluta. Lo mismo sucede en el caso de los compuestos **Ila** y **Ilb**. El compuesto **lb** es también conocido como GS-6207 o Lenacapavir, y el compuesto **Ilb** como GS-CA1. Según el solicitante, existe la necesidad de descubrir nuevos agentes antirretrovirales que sean activos contra las variantes emergentes del VIH resistentes a los fármacos. De este modo, la solicitud "proporciona compuestos nuevos que exhiben potencia mejorada, estabilidad metabólica mejorada, y perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos mejorados".

La solicitud cuenta con 7 (siete) reivindicaciones, a continuación se presenta un resumen de las mismas:

TIPO DE PROTECCIÓN	REIVINDICACIÓN	DESCRIPCIÓN
Compuesto	1-4	Compuestos la, lb, Ila o Ilb, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
Uso	5	El compuesto de las reivindicaciones 1-4 para uso en terapia
Compuesto (intermediario)	6	Compuestos intermediarios en la síntesis de los compuestos la/lb y Ila/Ilb
Compuesto (sal)	7	Compuesto de las reivindicaciones 1-4 donde la sal es una sal sódica.

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*

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

industria forestal, la ganadería, la pesca, la minería, las industrias de transformación propiamente dichas y los servicios.”

Como será demostrado en detalle en los fundamentos para el rechazo de cada reivindicación en particular, los compuestos reivindicados carecen de novedad, actividad inventiva de acuerdo al arte previo, y su aplicación para tratar infecciones virales, en particular infecciones por VIH, forma parte del estado de la técnica.

Los compuestos, incluyendo una sal sódica de los mismos, no sólo no presentan novedad ni altura inventiva, sino que tampoco se encuentra debidamente descritos en la solicitud lesionando lo establecido en 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”*.

La reivindicación 5 se refiere al uso terapéutico de los compuestos. Como será detallado en los fundamentos, esto equivale a un método de tratamiento que está expresamente excluido y no se considera 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 usos 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).

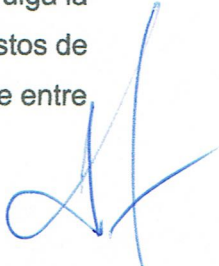
Por lo tanto, se sugiere el rechazo de la solicitud por lesionar los artículos 4, 6 y 20 de la Ley 24.481.

El presente análisis se acompaña de los siguientes **documentos respaldatorios**:

- **D1: WO2014134566 “AMIDE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT AMIDE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF HIV”**. Publicada el 04-09-2014.

Esta solicitud divulga compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento o profilaxis de una infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana); y también divulga la síntesis de compuestos e intermediarios de síntesis. Particularmente, divulga compuestos de fórmula III d (tipo Markush), y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende entre sus posibles sustituciones a los compuestos Ia/Ib y IIa/IIb de la presente solicitud.

- **D2: WO2016033243 “ANTIRETROVIRAL AGENTS”**. Publicada 03-03-2016.


Dra. M. Lorena Di Rialto
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

La solicitud divulga compuestos de Fórmula I (tipo Markush), y sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar o prevenir infecciones por VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y composiciones farmacéuticas que las componen. Particularmente, los compuestos Ia/Ib y IIa/IIb de la presente solicitud se encuentran comprendidos dentro de los posibles sustituciones de la Fórmula I.

- **D3: Derudas y Meneghesso. The role of fluorine in antiviral drug discovery. Fluorinated Pharmaceuticals: Advances in Medicinal Chemistry. 2015, 30-42. Publicada online el 30-07-2015. <https://doi.org/10.4155/fseb2013.13.81>.**

Este capítulo discute el rol del flúor en el desarrollo de antivirales y las ventajas obtenidas.

- **D4: Wermuth CG. (Ed.) (2011). The practice of medicinal chemistry. Academic Press.**

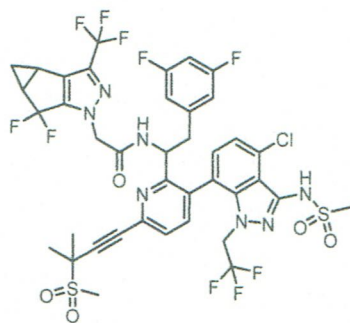
Este libro de texto pertenece al estado del arte en materia de química medicinal. En particular, describe métodos clásicos para el desarrollo de nuevas drogas y ejemplos característicos de farmacóforos en moléculas de interés.

B) Reivindicaciones. Fundamentación para su rechazo

1- REIVINDICACIONES DE COMPUESTO 1-4

1.1. Falta de novedad de los compuesto Ia y Ib reivindicaciones 1 y 2

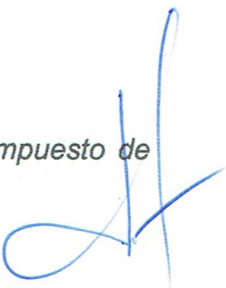
1. Un compuesto de 1H-indazol substituido caracterizado porque es de Fórmula (Ia):

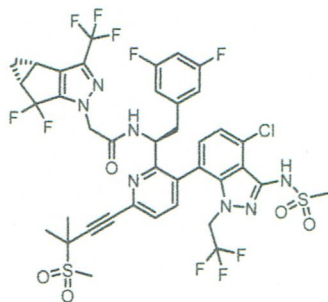


(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque es un compuesto de Fórmula (Ib):


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



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las reivindicaciones 1 y 2 pretenden proteger el mismo compuesto, el compuesto **Ib** presenta una diastereoisomería definida (reivindicación 2), mientras que el **Ia** comprende a todos los diastereoisómeros (reivindicación 1). El compuesto reivindicado como **Ib** es también conocido como GS-6207 o Lenacapavir.

El documento **D1** divulga compuestos de Fórmula II, III, IIIId, IIIe y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de una infección por VIH. La fórmula Markush **IIIId** divulgada en **D1** comprende a los compuestos **Ia/Ib** de la presente solicitud realizando las sustituciones correspondientes (Reivindicación 1, **D1**). A continuación se detallan los posibles sustituyentes de la Fórmula **IIIId** descritos en la reivindicación 1 de **D1**, y en **negrita** se resaltan los sustituyentes que, de ser seleccionados, se obtienen los compuestos **Ia/Ib** de la presente solicitud:

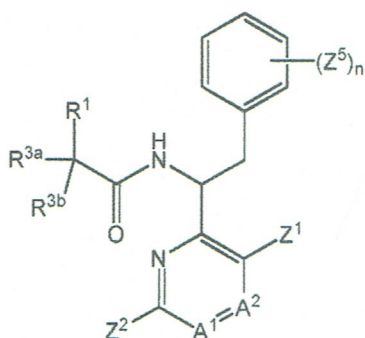


Figura 1. Fórmula IIIId divulgada en **D1** (reivindicación 1, **D1**)

“donde:

A¹ es **CH**, **C-Z³**, o nitrógeno;

A² es **CH** o nitrógeno;

R¹ es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, o, **heterociclo de 3-12**, donde cualquiera de los mismos se encuentran opcionalmente sustituidos con **1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z⁴**, donde los grupos **Z⁴** groups son iguales o distintos;

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

cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente H o (C1-C3)alquilo;

Z^1 es arilo de 6-12 miembros, **heteroarilo de 5-14 miembros**, o heterociclo de 3-14, donde cualquiera de los mismos se encuentran opcionalmente sustituidos con **1, 2, 3, 4 o 5 grupos** donde los grupos Z^{1a} o Z^b groups son iguales o distintos:

cada Z^{1a} es independientemente (C₃-C₇)carbociclo, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, **halógeno**, -CN, -ORⁿ¹, -OC(0)R^{p1}, -OC(0)NR^{q1}R^{r1}, -SRⁿ¹, -S(0)R^{p1}, -S(0)₂OH, -S(0)₂R^{p1}, -S(0)₂NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹C₀₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(0)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(0)₂OR^{p1}, -NRⁿ¹S(0)₂NR^{q1}R^{r1}, -C(0)Rⁿ¹, -C(0)ORⁿ¹, -C(0)NR^{q1}R^{r1} y -S(0)₂NRⁿ¹COR^{p1}, (C₃-C₇)carbociclo, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , iguales o distintos;

cada Z^{1b} es independientemente (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos **halógeno**, iguales o distintos

cada Z^{1c} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -C(0)NR^{q2}R^{r2} o (C₁-C₈)heteroalquilo;

cada Z^{1d} es independientemente (C₁-C₈)alquilo o (C₁-C₈)haloalquilo;

cada Rⁿ¹ es independientemente H, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo de 3-7 miembros, monociclo-heteroarilo de 5-6 miembros donde cualquiera de los mismos se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , iguales o distintos, y donde cualquier (C₁-C₈)alquilo de Rⁿ¹ se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} ;

cada **R^{p1} es independientemente (C₁-C₈)alquilo**, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo de 3-7 miembros, monociclo-heteroarilo de 5-6 miembros donde cualquiera de los mismos se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , iguales o distintos, y donde cualquier (C₁-C₈)alquilo de R^{p1} se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} ;

cada R^{q1} y R^{r1} es independientemente H, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo de 3-7 miembros, monociclo-heteroarilo de 5-6 miembros donde cualquiera de los mismos se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , iguales o distintos, y donde cualquier (C₁-C₈)alquilo de R^{p1} se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} ; o cuando R^{q1} y R^{r1} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo

de 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente sustituido con con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , iguales o distintos;

cada R^{q2} y R^{r2} es independientemente H, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₇)carbociclo, o R^{q2} y R^{r2} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;

Z^2 es (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, arilo de 6-12 miembros, C-heteroarilo de 5-12 miembros, C-heterociclo de 3-12 miembros, -C(O) R^{n3} , or -C(O) $NR^{q3}R^{r3}$, donde cualquiera de arilo de 6-12 miembros, C-heteroarilo de 5-12 miembros, C-heterociclo de 3-12 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2b} o Z^{2c} , iguales o distintos; y donde cualquiera de (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2c} , iguales o distintos;

cada R^{n3} es independientemente H, (C₁-C₄)alquilo;

cada R^{q3} R^{r3} es independientemente H, (C₁-C₄)alquilo;

cada Z^{2b} es independientemente oxo, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)heteroalquilo o (C₁-C₄)haloalquilo;

cada Z^{2c} es independientemente oxo, halógeno, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(O) R^{p4} , -OC(O) $NR^{q4}R^{r4}$, -SRⁿ⁴, -S(O) R^{p4} , -S(O)₂OH, **S(O)₂ R^{p4} , -S(O)₂ $NR^{q4}R^{r4}$, $NR^{q4}R^{r4}$, $NR^{n4}COR^{p4}$, $NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, - $NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, - $NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, - $NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, -NO₂, -C(O) R^{n4} , C(O) R^{n4} , C(O) OR^{n4} o -C(O) $NR^{q4}R^{r4}$;**

cada R^{n4} es independientemente H, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)heteroalquilo o (C₁-C₄)haloalquilo;

cada R^{p4} es independientemente (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)heteroalquilo o (C₁-C₄)haloalquilo;

cada R^{q4} y R^{r4} es independientemente H, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)heteroalquilo o (C₁-C₄)haloalquilo;

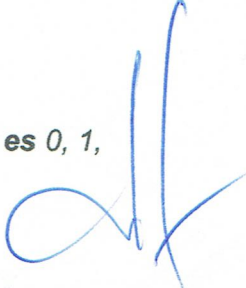
cada Z^3 es independientemente (C₁-C₄)heteroalquilo,

cada **Z^4 es independientemente oxo, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₇)carbociclo, halógeno, -CN, -ORⁿ⁵, - $NR^{q5}R^{r5}$, - $NR^{n5}COR^{p5}$, - $NR^5CO_2R^{p5}$, -C(O) R^{n5} , -C(O) OR^{n5} , o -C(O) $NR^{q5}R^{r5}$, donde cualquiera del (C₁-C₈)alquilo o (C₃-C₇)carbociclo se encuentra **opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{4a} , iguales o distintos;****

cada **Z^{4a} es independientemente halógeno, -CN, or -ORⁿ⁶;**

cada R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} y R^{n6} es independientemente H o (C₁-C₄)alquilo;

cada Z^5 es independientemente halógeno, que puede ser el mismo o distinto; y n es 0, 1, 2, o 3; o una sal farmacéuticamente aceptable"


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

Al reemplazar los sustituyentes seleccionados en negrita en la Fórmula IIIId divulgada en D1, se obtienen los compuestos **la/lb** de la presente solicitud. Esto puede observarse gráficamente en la Figura 2.

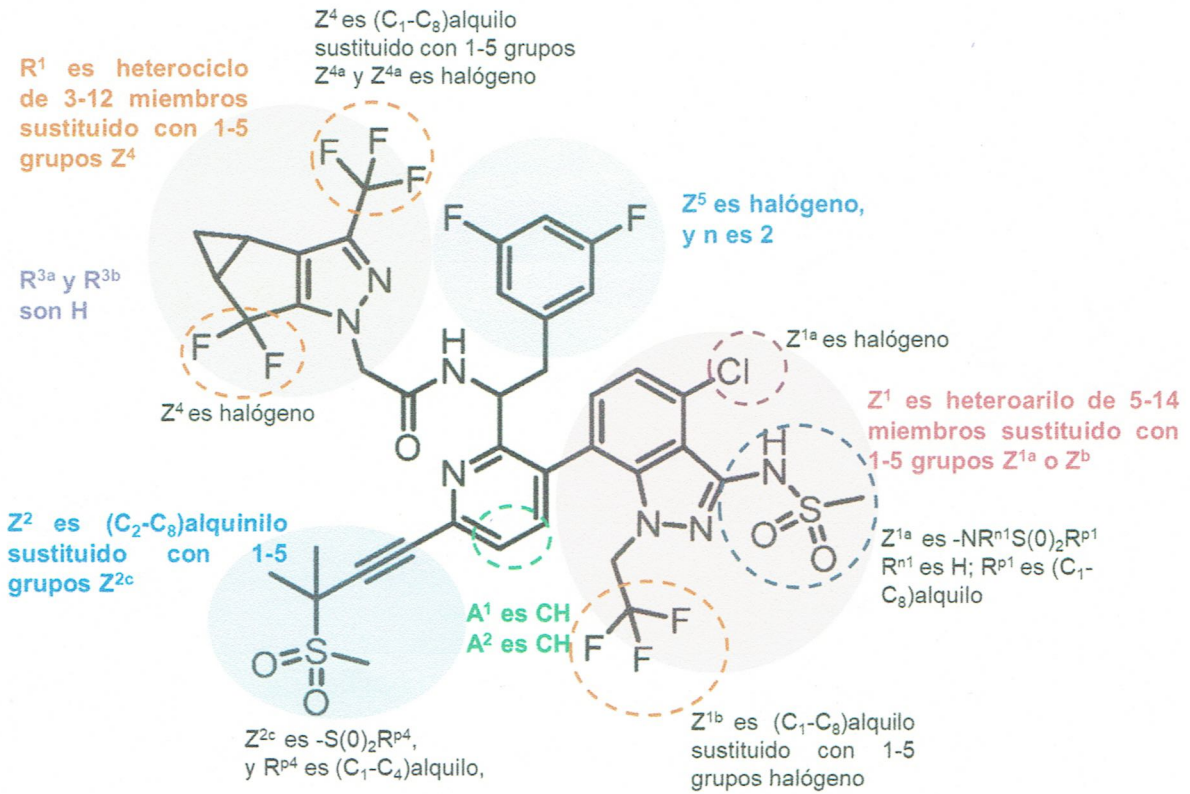


Figura 2. Compuesto **la** reemplazando los sustituyentes de la Fórmula IIIId reivindicados en D1.

Además, las reivindicaciones 27 y 28 de D1 se refieren al mismo sustituyente "R1" que los compuestos **la** y **lb** de la presente solicitud:

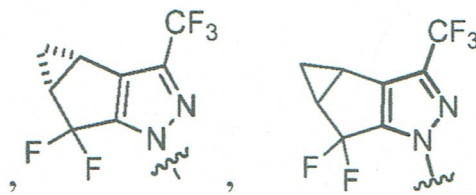


Figura 3. Sustituyente "R1" reivindicado en las reivindicaciones 27 y 28 de D1

De este modo, resulta evidente que los compuestos **la/lb** de la presente solicitud ya fueron divulgados en D1 y pertenecen al estado de la técnica. Del mismo modo, la solicitud de patente referida como D2 también divulga compuestos de Fórmula I para el tratamiento de una infección causada por VIH. La reivindicación 1 de D2 se refiere a un compuesto de

Fórmula I que seleccionando los sustituyentes correspondientes se obtienen los compuestos la/lb de la presente solicitud:

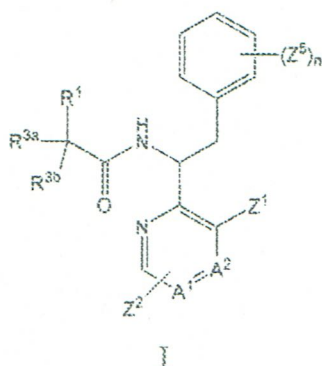


Figura 4. Formula I divulgada en D2 (reivindicación 1, D2)

donde

A^1 es C- Z^3 y Z^3 es H;

A^2 es C- Z^3 y Z^3 es H;

R^1 es heterociclo de 3-12, sustituidos con 1-5 grupos Z^4 , donde los grupos Z^4 son iguales o distintos;

R^{3a} y R^{3b} son H

Z^1 es heteroarilo de 3-14 miembros, opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} , iguales o distintos:

cada Z^{1a} es independientemente halógeno, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$,

cada Z^{1b} es independientemente (C_1-C_8) alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos halógeno,

R^{n1} es H,

R^{p1} es (C_1-C_8) alquilo,

Z^2 es (C_2-C_8) alquinilo opcionalmente sustituido con 1-5 grupos Z^{2b} o Z^{2c} , iguales o distintos;

cada Z^{2c} es (C_1-C_4) alquilo, $-S(O)_2R^{p4}$,

R^{p4} es (C_1-C_8) alquilo,

cada Z^4 es independientemente (C_1-C_8) alquilo o halógeno, opcionalmente sustituido con 1-5 grupos Z^{4a} , iguales o distintos;

cada Z^{4a} es halógeno,

cada Z^5 es halógeno, y n es 2.

Por lo tanto, los compuestos la/lb reivindicados en la presente solicitud (reivindicaciones 1 y 2) ya fueron divulgados en los documentos D1 y D2, dado que

están comprendidos en las fórmulas Markush III d y I, respectivamente. Las "Pautas para el Examen de patentabilidad de las solicitudes de patentes sobre invenciones Químico-Farmacéuticas" establecen respecto de las Fórmulas de tipo "Markush" (Resolución conjunta INPI 107/2012 MI 118/2012 MS 546/2012, Anexo punto 2, iv):

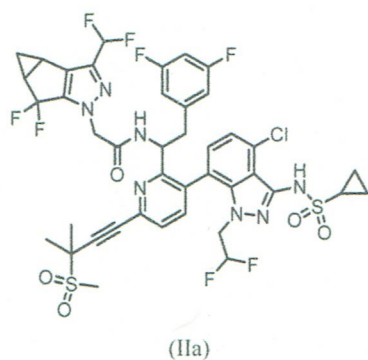
"En el caso de compuestos descritos por medio de fórmulas "Markush", la revelación de la estructura básica, incluyendo todas las posibilidades de sustitución de radicales químicos, equivale a la revelación de cada uno de los compuestos resultantes de estas sustituciones.

1. La revelación de un grupo de compuestos químicos, aún de forma genérica, revela a todos los componentes de ese grupo, que de está forma pasan a integrar el estado de la técnica."

De este modo, podemos concluir que las reivindicaciones 1 y 2 de la presente solicitud carecen de novedad, lesionando el art. 4 de la Ley 24.481.

1.2. Falta de novedad de los compuesto IIa y IIb reivindicaciones 3 y 4

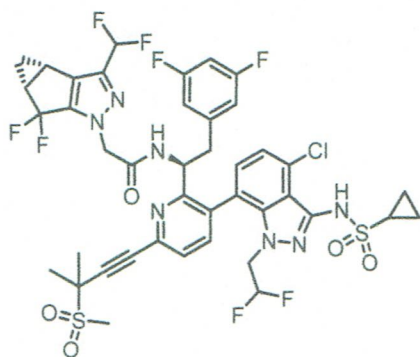
3. Un compuesto caracterizado porque es de la Fórmula (IIa):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, caracterizado porque es un compuesto de Fórmula (IIb):

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



(IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las reivindicaciones 3 y 4 pretenden proteger el mismo compuesto, el compuesto **IIb** presenta una diastereoisomería definida (reivindicación 4), mientras que el **IIa** comprende a todos los diastereómeros (reivindicación 3). El compuesto reivindicado como **IIb** es también conocido como GS-CA1.

El documento **D1** divulga compuestos de Fórmula II, III, IIIc, IIIe y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de una infección por VIH. La fórmula Markush IIIc divulgada en D1 comprende a los compuestos IIa/IIb de la presente solicitud realizando las sustituciones correspondientes (Reivindicación 1, D1). A continuación se detallan los posibles sustituyentes de la Fórmula IIIc descritos en la reivindicación 1 de D1, y en **negrita** se resaltan los sustituyentes que, de ser seleccionados, se obtienen los compuestos IIa/IIb de la presente solicitud:

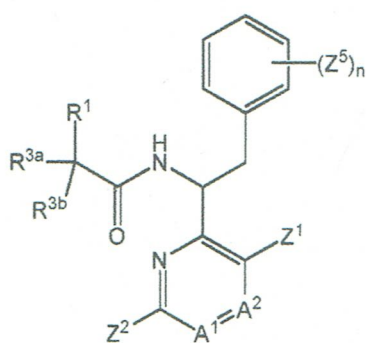



Figura 5. Fórmula IIIc divulgada en D1 (reivindicación 1, D1)

“donde:

A¹ es **CH**, **C-Z³**, o **nitrógeno**;

A² es **CH** o **nitrógeno**;


 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

R^1 es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, o, **heterociclo de 3-12**, donde cualquiera de los mismos se encuentran opcionalmente sustituidos con **1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4** , donde los grupos Z^4 groups son iguales o distintos;

cada R^{3a} y R^{3b} es **independientemente H** o (C1-C3)alquilo;

Z^1 es arilo de 6-12 miembros, **heteroarilo de 5-14 miembros**, o heterociclo de 3-14, donde cualquiera de los mismos se encuentran opcionalmente sustituidos con **1, 2, 3, 4 o 5 grupos** donde los grupos Z^{1a} o Z^b groups son iguales o distintos:

cada Z^{1a} es independientemente (C₃-C₇)carbociclo, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, **halógeno**, -CN, -ORⁿ¹, -OC(O)R^{p1}, -OC(O)NR^{q1}R^{r1}, -SRⁿ¹, -S(O)R^{p1}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p1}, -S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂OR^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -C(O)Rⁿ¹, -C(O)ORⁿ¹, -C(O)NR^{q1}R^{r1} y -S(O)₂NRⁿ¹COR^{p1}, (C₃-C₇)carbociclo, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , iguales o distintos;

cada Z^{1b} es independientemente (C₁-C₈)alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos **halógeno**, iguales o distintos

cada Z^{1c} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)NR^{q2}R^{r2} o (C₁-C₈)heteroalquilo;

cada Z^{1d} es independientemente (C₁-C₈)alquilo o (C₁-C₈)haloalquilo;

cada R^{n1} es independientemente H, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo de 3-7 miembros, monociclo-heteroarilo de 5-6 miembros donde cualquiera de los mismos se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , iguales o distintos, y donde cualquier (C₁-C₈)alquilo de R^{n1} se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} ;

cada R^{p1} es independientemente (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo de 3-7 miembros, monociclo-heteroarilo de 5-6 miembros donde cualquiera de los mismos se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , iguales o distintos, y donde cualquier (C₁-C₈)alquilo de R^{p1} se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} ;

cada R^{q1} y R^{r1} es independientemente H, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo de 3-7 miembros, monociclo-heteroarilo de 5-6 miembros donde cualquiera de los mismos se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , iguales o distintos, y donde cualquier (C₁-C₈)alquilo de R^{q1} se encuentran

opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} ; o cuando R^{q1} y R^{r1} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente sustituido con con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , iguales o distintos;

cada R^{q2} y R^{r2} es independientemente H, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₇)carbociclo, o R^{q2} y R^{r2} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;

Z^2 es (C₂-C₈)alqueno, **(C₂-C₈)alquinilo**, arilo de 6-12 miembros, C-heteroarilo de 5-12 miembros, C-heterociclo de 3-12 miembros, -C(0) R^{n3} , or -C(0) $NR^{q3}R^{r3}$, donde cualquiera de arilo de 6-12 miembros, C-heteroarilo de 5-12 miembros, C-heterociclo de 3-12 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2b} o Z^{2c} , iguales o distintos; y donde cualquiera de (C₂-C₈)alqueno, **(C₂-C₈)alquinilo**, se encuentra **opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2c} , iguales o distintos;**

cada R^{n3} es independientemente H, (C₁-C₄)alquilo;

cada $R^{q3}R^{r3}$ es independientemente H, (C₁-C₄)alquilo;

cada Z^{2b} es independientemente oxo, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)heteroalquilo o (C₁-C₄)haloalquilo;

cada Z^{2c} es independientemente oxo, halógeno, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(0) R^{p4} , -OC(0) $NR^{q4}R^{r4}$, -SRⁿ⁴, -S(0) R^{p4} , -S(0)₂OH, **S(0)₂ R^{p4}** , -S(0)₂ $NR^{q4}R^{r4}$, $NR^{q4}R^{r4}$, $NR^{n4}COR^{p4}$, $NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, - $NR^{n4}S(0)_2R^{p4}$, - $NR^{n4}S(0)_2OR^{p4}$, - $NR^{n4}S(0)_2NR^{q4}R^{p4}$, -NO₂, -C(0) R^{n4} , C(0) R^{n4} , C(0)ORⁿ⁴ o -C(0) $NR^{q4}R^{r4}$;

cada R^{n4} es independientemente H, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)heteroalquilo o (C₁-C₄)haloalquilo;

cada R^{p4} es independientemente (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)heteroalquilo o (C₁-C₄)haloalquilo;

cada R^{q4} y R^{r4} es independientemente H, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)heteroalquilo o (C₁-C₄)haloalquilo;

cada Z^3 es independientemente (C₁-C₄)heteroalquilo,

cada Z^4 es independientemente oxo, **(C₁-C₈)alquilo**, (C₃-C₇)carbociclo, **halógeno**, -CN, -ORⁿ⁵, - $NR^{q5}R^{r5}$, - $NR^{n5}COR^{p5}$, - $NR^{n5}CO_2R^{p5}$, -C(0) R^{n5} , -C(0)ORⁿ⁵, o -C(0) $NR^{q5}R^{r5}$, donde cualquiera del (C₁-C₈)alquilo o (C₃-C₇)carbociclo se encuentra **opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{4a} , iguales o distintos;**

cada Z^{4a} es independientemente **halógeno**, -CN, or -ORⁿ⁶;

cada R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} y R^{n6} es independientemente H o (C₁-C₄)alquilo;

cada Z^5 es independientemente halógeno, que puede ser el mismo o distinto; y n es 0, 1, 2, o 3; o una sal farmacéuticamente aceptable"

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

Al reemplazar los sustituyentes seleccionados en negrita en la Fórmula IIIId, se obtienen los compuestos IIa/IIb de la presente solicitud. Esto puede observarse de forma más gráfica en la Figura 6.

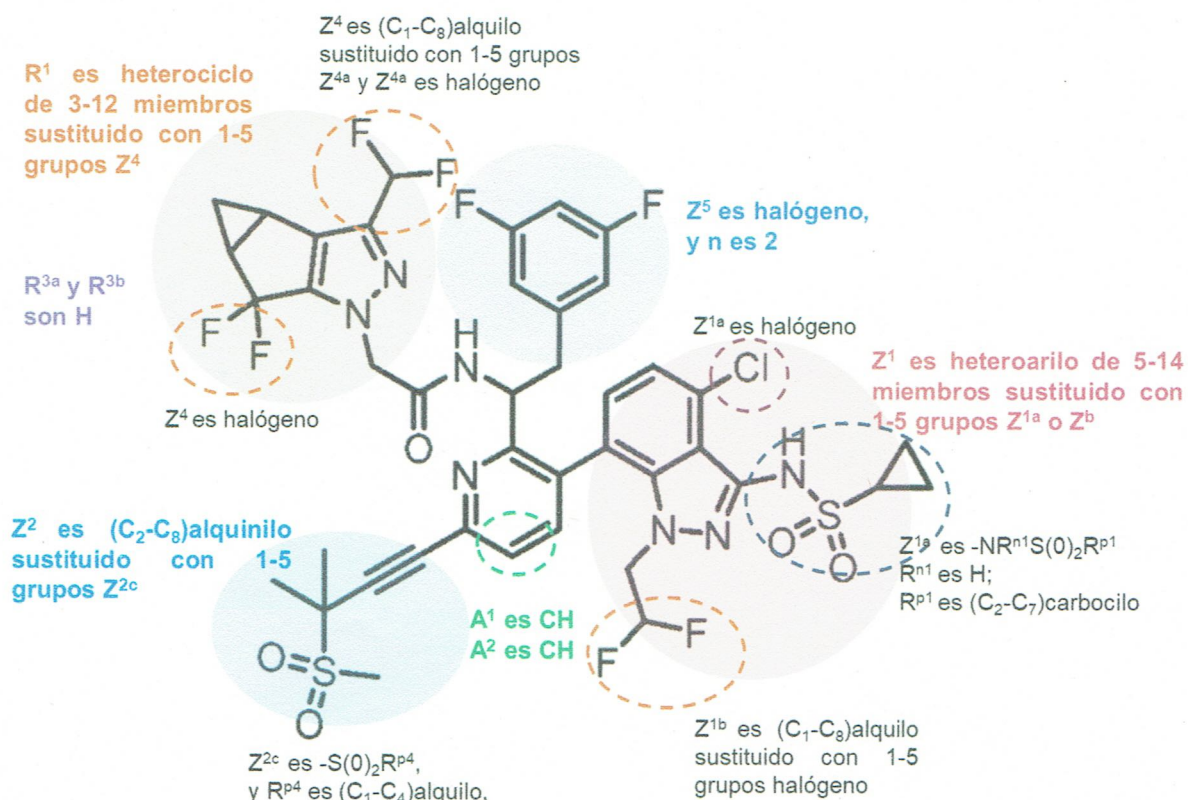


Figura 6. Compuesto IIa reemplazando los sustituyentes de la Fórmula IIIId reivindicados en D1.

Además, las reivindicaciones 27 y 28 de D1 se refieren al mismo sustituyente "R1" que los compuestos IIa y IIb de la presente solicitud:

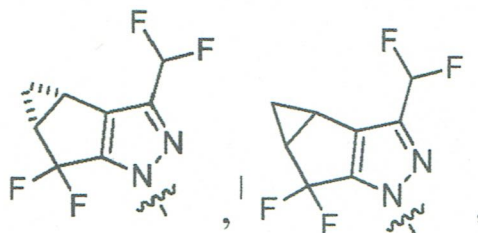


Figura 7. Sustituyente "R1" reivindicado en las reivindicaciones 27 y 28 de D1

De este modo, resulta evidente que los compuestos IIa/IIb ya fueron divulgados en D1 y pertenecen de esa forma al estado de la técnica. Del mismo modo, la solicitud de patente referida como D2 también divulga compuestos de Fórmula I para el tratamiento de una

infección causada por VIH. La reivindicación 1 de D2 se refiere a un compuesto de Fórmula I, donde realizando las correspondientes sustituciones se obtiene el compuesto IIa/IIb de la presente solicitud:

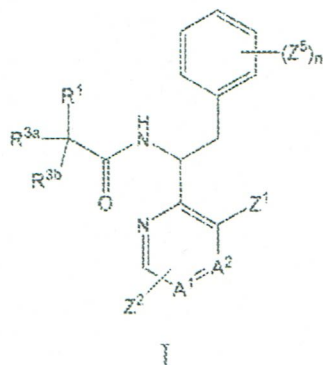


Figura 8. Fórmula I divulgada en D2 (reivindicación 1, D2)

donde

A^1 es $C-Z^3$ y Z^3 es H;

A^2 es $C-Z^3$ y Z^3 es H;

R^1 es heterociclo de 3-12, sustituidos con 1-5 grupos Z^4 , donde los grupos Z^4 son iguales o distintos;

R^{3a} y R^{3b} son H

Z^1 es heteroarilo de 3-14 miembros, opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} , iguales o distintos:

cada Z^{1a} es independientemente halógeno, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$,

cada Z^{1b} es independientemente (C_1-C_8) alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos halógeno,

R^{n1} es H,

R^{p1} es (C_2-C_7) carbociclo,

Z^2 es (C_2-C_8) alquino opcionalmente sustituido con 1-5 grupos Z^{2b} o Z^{2c} , iguales o distintos;

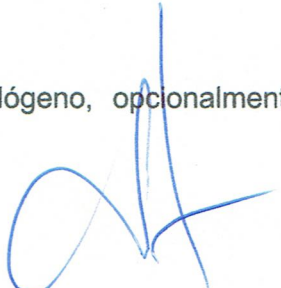
cada Z^{2c} es (C_1-C_4) alquilo, $-S(O)_2R^{p4}$,

R^{p4} es (C_1-C_8) alquilo,

cada Z^4 es independientemente (C_1-C_8) alquilo o halógeno, opcionalmente sustituido con 1-5 grupos Z^{4a} , iguales o distintos;

cada Z^{4a} es halógeno,

cada Z^5 es halógeno, y n es 2.


 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

Por lo tanto, los compuestos Ila/Ilb reivindicados en la presente solicitud (reivindicaciones 3 y 4) ya fueron divulgados en los documentos D1 y D2, dado que están comprendidos en las fórmulas Markush III d y I, respectivamente. Las "Pautas para el Examen de patentabilidad de las solicitudes de patentes sobre invenciones Químico-Farmacéuticas" establecen respecto de las Fórmulas de tipo "Markush" (Resolución conjunta INPI 107/2012 MI 118/2012 MS 546/2012, Anexo punto 2, iv):

En el caso de compuestos descriptos por medio de fórmulas "Markush", la revelación de la estructura básica, incluyendo todas las posibilidades de sustitución de radicales químicos, equivale a la revelación de cada uno de los compuestos resultantes de estas sustituciones.

1. La revelación de un grupo de compuestos químicos, aún de forma genérica, revela a todos los componentes de ese grupo, que de está forma pasan a integrar el estado de la técnica.

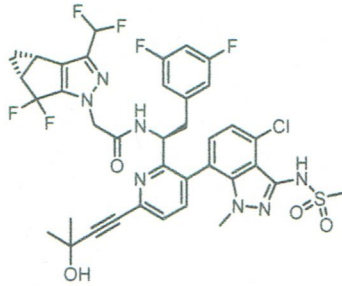
De este modo, podemos concluir que las reivindicaciones 3 y 4 carecen de novedad, lesionando el art. 4 de la Ley 24.481.

1.3. Falta de actividad inventiva de los compuestos Ia/Ib, Ila/Ilb: reivindicaciones 1-4

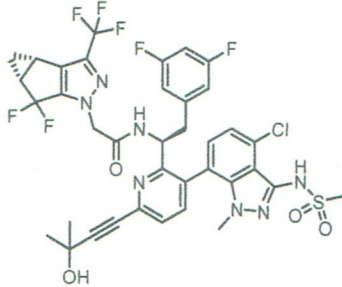
Como ha sido mencionado previamente, los compuestos Ia/Ib y Ila/Ilb ya fueron divulgados en el estado de la técnica como posibles compuestos derivados de las Fórmulas Markush de los documentos D1 y D2 (secciones 1.1 y 1.2). Estos compuestos no solo carecen de novedad sino que tampoco presentan altura inventiva respecto a lo previamente divulgado. El solicitante declara que "se ha descubierto un compuesto de fórmula (Ia) y (Ib) en el presente documento que proporciona ventajas en comparación con compuestos estructuralmente cercanos (designados en el presente documento como compuestos A y B) descritos en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2014/0296266A1 and 2014/0303164A1" (pág 25):



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

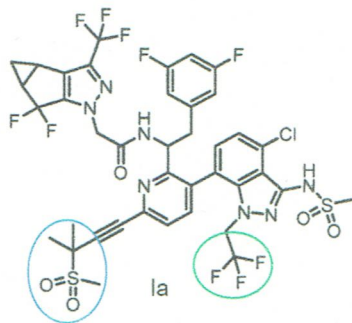


Compuesto A

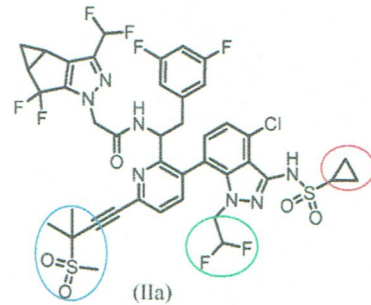


Compuesto B

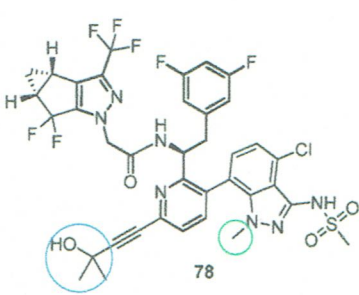
Las patentes de EEUU mencionadas forman parte de la Familia de patentes de la solicitud **WO2014134566**, referida aquí como D1. Desglosando el término “estructuralmente cercanos” empleado por el solicitante, puede observarse en la Figura 9, la estructura de los compuestos Ia y IIa de la presente solicitud con algunos compuestos divulgados en D1 y D2. Las únicas diferencias radican en el grupo unido al motivo indazol (marcado en verde) y en las sustituciones terminales del grupo alquínico (marcado en azul). El compuesto IIa presenta además un ciclopropano unido al motivo 3-metil-3-(metilsulfonil) (marcado en rojo).



Ia

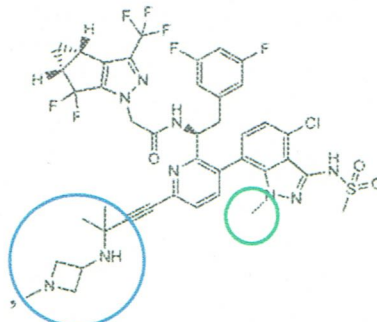


(IIa)

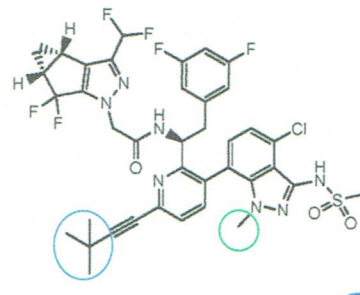


78

Compuesto divulgado en D1
(reivindicación 39)



Compuesto divulgado en D2
(pag 68)



Compuesto divulgado en D1
(pag 107)

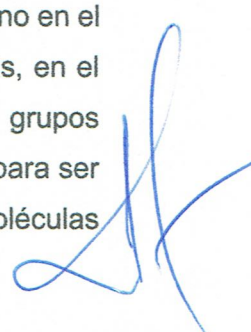
Dra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Tº 050 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

Figura 9. Compuestos Ia y IIa de la presente solicitud y compuestos divulgados en D1 y D2.

Mientras que los compuestos de la presente solicitud presentan un grupo difluoroetil (IIa/IIb) o trifluoroetil (Ia/Ib) unidos al motivo indazol, los compuestos divulgados en D1 y D2 presentan un metil en dicha posición (marcado en verde). Los compuestos fluorados han sido ampliamente utilizados en el campo de la química medicinal, debido a las características únicas de dicho átomo que permiten utilizarlo como bioisostero de hidrógeno o de grupos hidroxilo. El enlace C-F es más fuerte que el enlace C-H, por lo que aumenta la estabilidad química y metabólica de las moléculas, además, ha sido relacionado con una mejor interacción entre el compuesto y su molécula diana, así como también con un perfil farmacocinético/farmacodinámico de la droga mejorado (D4, pág. 32-33). Por ejemplo, el reemplazo de un grupo metilo por un trifluorometilo en el motivo oxadiazol del compuesto Pleconaril produjo un aumento de la afinidad a la proteína estructural de la cápside del picornavirus y de la estabilidad metabólica de dicho compuesto (revisado en D4, pág. 34-35, Figure 3.3). Por lo tanto, este tipo de sustituciones pertenecen al estado del arte cuando se trata de estrategias en el desarrollo de drogas antivirales y resultan obvias para una persona normalmente versada en la materia.

La segunda diferencia entre los compuestos de la solicitud y los comprendidos dentro del arte previo se encuentra en la sustitución terminal del grupo alquililo. Los compuestos Ia/Ib y IIa/IIb de la presente solicitud, presentan un grupo metilsulfonil, mientras que los compuestos divulgados en D1 presentan un grupo -OH (compuesto 78), un -CH₃ (pág. 107, D1) y el compuesto divulgado en D2 (pág. 68) presenta un grupo azetidina.

Con respecto a estas diferencias, el solicitante no divulga la racionalidad para la inclusión del grupo metil sulfonil en el compuesto Ia y IIa (también presente en Ib y IIb). Al respecto, el reemplazo de un grupo -OH (compuesto 78, D1) con un CH₃-S(O)₂-, resulta similar en términos de polaridad y la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno con los residuos aminoacídicos de la diana. Por otra parte, sería esperado que la Superficie Polar Total (un parámetro que puede calcularse de manera computacional que equivale a la suma de las áreas de Van der Waals para una molécula) de la molécula sea similar (D4, pág 149). En este mismo sentido, el número total de dadores y aceptores de puente de hidrógeno en el compuesto 78 (D1) y en los compuestos Ia y IIa también podría ser similar. Además, en el estado del arte de la química medicinal aplicada al desarrollo de medicamentos, los grupos -OH, -S(O)₂ y/o aminas (entre otros) son considerados típicos centros farmacóforos para ser ensayados en un camino obvio para un técnico en la materia en el desarrollo de moléculas potencialmente utilizadas como medicamentos (D4, pág 150).



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 Prep. Industrial
Mat. 2249

De acuerdo al solicitante, el problema a resolver es: "Por lo tanto, existe una necesidad urgente de descubrir nuevos agentes antirretrovirales que sean activos contra las variantes emergentes del VIH resistentes a los fármacos" (pág 1); y enuncia que los compuestos "descubiertos" proporcionan ventajas respecto a los compuestos estructuralmente cercanos divulgados con anterioridad. En este sentido, la solicitud proporciona 4 (cuatro) ejemplos biológicos (pág 112-117) y en todos los casos se compara el Compuesto Ib (también llamado compuesto 24) y IIb (también llamado compuesto 38) con los compuestos del arte previo llamados A (compuesto 19G en D1) y B (Compuesto 78 en D1). Los ejemplos y sus resultados se muestran a continuación:

1. Prueba A: Ensayo antiviral con células MT4 (EC50)
2. Prueba B: Ensayo de citotoxicidad (CC50)

Compuesto	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)
Compuesto 24	0,185	30068
Compuesto 38	0,399	55218
Compuesto A	1,715	21839
Compuesto B	2,991	14491

3. Prueba C. Análisis farmacocinético después de la administración intravenosa a ratas Sprague-Dawley, perros Beagle y monos Cynomolgus

Compuesto	CL Rata (L/h/kg)	V _{ee} Rata (L/kg)	t _{1/2} Rata (h)	CL Perro (L/h/kg)	V _{ee} Perro (L/kg)	t _{1/2} Perro (h)	CL Cino (L/h/kg)	V _{ee} Cino (L/kg)	t _{1/2} Cino (h)
Compuesto 24	0,05	1,8	28	0,07	1,6	22	0,24	2,7	12
Compuesto 38	0,08	1,8	19	0,33	1,77	7	0,21	2,1	9,5
Compuesto A	0,50	1,0	2	0,25	0,8	4	0,45	1,18	2,3
Compuesto B	0,43	1,4	3	0,28	1,3	6	0,42	1,59	3,4

CL: aclaramiento; V_{ee}: volume de distribución en el estacionario estado; t_{1/2}: vida media terminal



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

Compuesto	C _{max} Rata	ABC _{inf} Rata (μM·h)	C _{max} Perro	ABC _{inf} Perro (μM·h)	C _{max} Cino	ABC _{inf} Cino (μM·h)
Compuesto 24	1,8	19	2,2	14,8	1,3	4,5
Compuesto 38	2,4	13	1,6	3,3	1,3	4,9
Compuesto A	1,4	2,7	2,1	5	1,8	2,6

Compuesto B	1,1	2,7	1,4	4,3	1,4	2,9
ABC _{inf} : Área bajo la curva del t = 0 a infinito; C _{max} : Concentración máxima en plasma						

4. Prueba D. Estabilidad metabólica en cultivo de hepatocitos hepáticos humanos

	Aclaramiento hepático humano predicho (L/h/kg)
Compuesto 24	0,01
Compuesto 38	0,02
Compuesto A	0,09
Compuesto B	0,04

A partir de estos datos el solicitante describe que los compuestos 24 y 38 son más potentes en un ensayo antiviral contra VIH que los compuestos A y B; tienen una vida terminal más larga, un aclaramiento más bajo en los modelos animales (excepto el compuesto 38 en perros que arroja resultados similares a los compuestos A y B); y que presentan mayor estabilidad en hepatocitos humanos (pág 117). Sin embargo, pueden desprenderse varias observaciones al respecto.

Si bien el problema a resolver es la provisión de compuestos que sean activos contra las variantes emergentes del VIH resistentes a los fármacos, la solicitud provee un solo ensayo de actividad antiviral, *in vitro*, y con cepas de VIH silvestre (Prueba A). De modo que en ningún momento se demuestra que los compuestos sean (más) efectivos contra cepas emergentes resistentes. Tampoco se provee de test estadísticos que validen el resultado obtenido (los valores expuestos en las tablas de las pruebas A, B, C y D no se expresan con el error asociado), ni ensayos en otras líneas celulares u otros modelos animales.

La prueba C se refiere al perfil farmacocinético de los compuestos en ratas, perros y monos. Cabe destacar que el número de animales de cada grupo (n=3) es estadísticamente poco significativo como para establecer conclusiones al respecto. Además, resulta llamativo que si bien el solicitante declara que *“Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si existen*

portadores farmacéuticos presentes, así como el tipo de formulación y modo de administración empleados” (pág 118), la formulación de los compuestos 24 y 38 no es exactamente igual a la de los compuestos A y B: “La administración IV de los compuestos 24 y 38 se formuló en etanol al 5%, **20% de PG, 45% de PEG 300, 30% de agua a pH 2** (HC1 0,01 N) a 0,5 mg/mL. Las dosis de infusión intravenosa de los Compuesto A y Compuesto B se formularon en una solución estéril de etanol al 5%, **PEG 400 al 45% y agua al 50%** (pH 2,0) a 0,5 mg/mL.”. El solicitante no explicita ni detalla la racionalidad de modificar la formulación para los compuestos del arte previo, y es sabido que el perfil farmacocinético de un compuesto puede verse afectado por un cambio en la formulación (en este caso, el agregado de propilenglicol).

De todas formas, incluso si se demostrara fehacientemente una mayor potencia antiviral y contra cepas emergentes resistentes del VIH, y un perfil farmacocinético mejorado, los compuestos de la presente solicitud tampoco tendrían altura inventiva. De acuerdo al artículo 4 de la Ley 24.481, inciso 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*”. En este mismo sentido, el documento de la UNDP acerca de “Guías para la examinación de solicitudes de patente relacionadas con farmacéuticos” (2016)¹ recomienda que “*Las patentes sólo deben ser concedidas cuando el objeto de la invención sea el resultado de una actividad inventiva. El hecho de haber encontrado una solución a un problema o que se haya obtenido una ventaja, incluso siendo inesperada, no es prueba suficiente de dicha actividad*” (pág 8).

En el campo de investigación de compuestos antivirales, resulta obvio para un técnico en la materia realizar modificaciones en la estructura de compuestos conocidos con el fin de mejorar su potencia o perfil farmacocinético. En este caso, las modificaciones estructurales en los compuestos especificados en el arte previo (D1 y D2) para obtener aquellos de la presente solicitud no presentan altura inventiva (D3 y D4). Cabe destacar que los compuestos presentes en D1 y D2 también fueron divulgados para el tratamiento de una infección por VIH. **Por lo tanto, las reivindicaciones 1-4 no presentan actividad inventiva de acuerdo a lo establecido en el artículo 4 de la Ley 24.481.**

Por otro lado, es notable que la obtención de los compuestos Ia y IIa no se encuentra detallada en la solicitud y tampoco están sujetos a ningún ensayo biológico, lesionando lo

¹ Disponible en <https://www.undp.org/content/undp/en/home/librarypage/hiv-aids/guidelines-for-the-examination-of-patent-applications-relating-t.html>

establecido en el artículo 20 de la Ley 24.481. **De acuerdo a lo expuesto en las secciones 1.1, 1.2 y 1.3, las reivindicaciones 1-4 no presentan novedad ni actividad inventiva, y tampoco se encuentra debidamente soportada por la memoria descriptiva, según lo establecen los artículos 4 y 20 de la Ley 24.481, por lo que se sugiere el rechazo de las mismas.**

2- REIVINDICACIÓN DE USO: REIVINDICACIÓN 5

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es para uso en terapia.

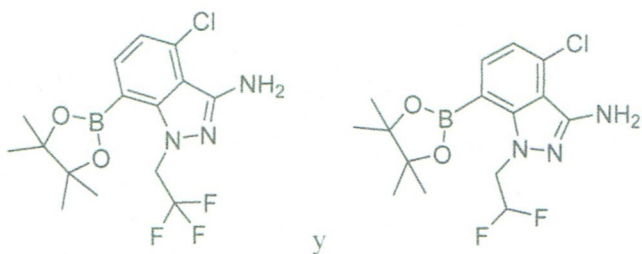
La reivindicación 5 corresponde a una reivindicación de uso de indicación médica de los compuestos de las reivindicaciones 1-4. Dichos compuestos (Ia, Ib, IIa y IIb) ya fueron divulgados en D1 y D2, por lo que carecen de novedad (Secciones 1.1 y 1.2 del presente documento) y actividad inventiva (Sección 1.3). No solo los compuestos, sino también su uso en terapia fue divulgado en D1 (reivindicación 51) y D2 (reivindicación 57), y en particular para el tratamiento o profilaxis de VIH (D1, reivindicación 52 y D2 reivindicación 58). Por lo que la reivindicación 5 también carece de novedad.

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.(...) Las solicitudes de patentes de segunda indicación médica (u otros usos médicos) son equivalentes a un método de tratamiento terapéutico y no presentan aplicabilidad industrial. Esta regla se aplica aun 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 546/2012, Anexo punto 4, xii). Por lo tanto, la reivindicación 5 no es patentable 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"*. A su vez, el uso terapéutico de un determinado compuesto carece del requisito de aplicación industrial dado que los efectos son producidos en el cuerpo del sujeto, por lo que no puede ser protegido por una patente, tal como lo establece el artículo 4 de la Ley 24.281, inciso e).

De acuerdo a lo establecido en los artículos 4 y 6 de la Ley 24.481, la reivindicación 5 no cumple con los requisitos de patentabilidad de novedad y aplicación industrial.

3- REIVINDICACIÓN DE COMPUESTO INTERMEDIARIO: REIVINDICACIÓN 6

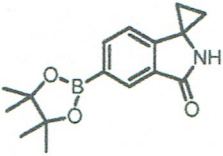
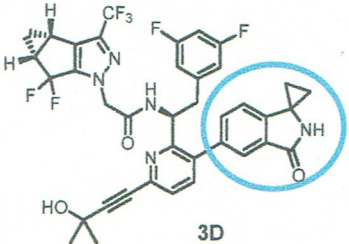
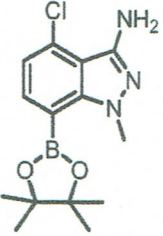
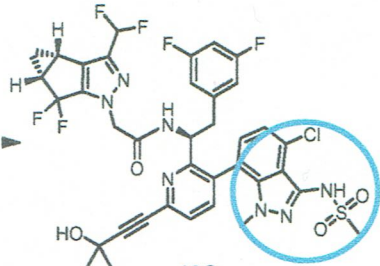
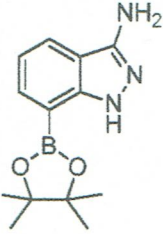
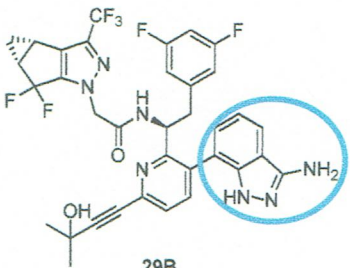
6. Un compuesto de 1H-indazol-3-amina de utilidad como intermediario en la síntesis de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se selecciona del grupo consistente en:



Se pretenden patentar 2 (dos) compuestos intermediarios para sintetizar los compuestos Ia/Ib y IIa/IIb, respectivamente (denominados compuesto 12 y 34). D1 revela compuestos intermediarios similares, con su estructura adaptada al compuesto que se desea obtener (Tabla 1, circulo azul).

Tabla 1. Intermediarios de síntesis y los respectivos compuestos a obtener divulgados en D1.

Intermediarios divulgados en D1	Compuesto a obtener (D1)
<p>Ejemplo 1, pág. 132</p>	<p>1B</p>

 <p style="text-align: center;">3C</p> <p>Ejemplo 3, pág. 133</p>	 <p style="text-align: center;">3D</p>
 <p style="text-align: center;">19C</p> <p>Ejemplo 19, pág. 150</p>	 <p style="text-align: center;">19G</p>
 <p style="text-align: center;">29A</p> <p>Ejemplo 29, pág. 163</p>	 <p style="text-align: center;">29B</p>

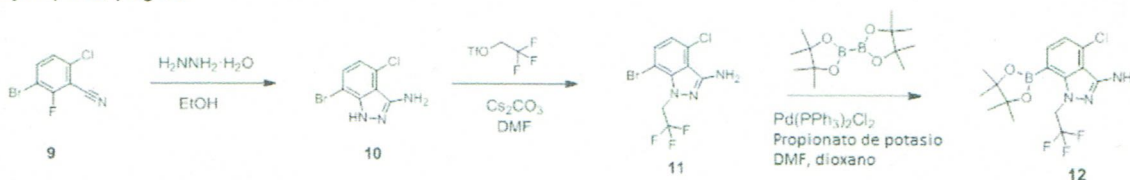
Los intermediarios de la reivindicación 6 son obvios para una persona normalmente versada en el estado de la técnica, adaptando su estructura de acuerdo al compuesto que desea obtener. En particular, este tipo de compuestos organoborados es ampliamente utilizado en reacciones de acople de tipo Suzuki-Miyaura. En dichas reacciones se forma un enlace sencillo carbono-carbono mediante el acoplamiento de una especie de organoboro con un haluro utilizando un catalizador de paladio y una base (ver por ejemplo: Lennox y Lloyd-Jones, 2014²).

La preparación de los intermediarios de la reivindicación 6 de acuerdo a la presente solicitud (compuestos 12 y 34, pág 95 y 108) también es muy similar a lo divulgada en D1 (compuesto 19C, pág 150). En D1 se parte del mismo compuesto inicial que en la presente

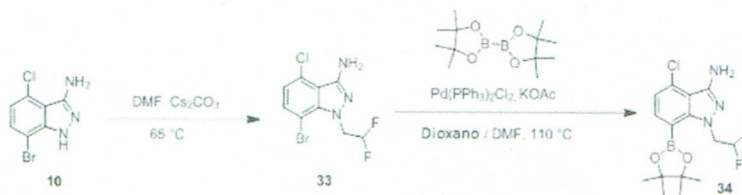
² Lennox y Lloyd-Jones, 2014, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, 43, 412-443
<https://doi.org/10.1039/C3CS60197H>

solicitud, 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrilo (compuesto 9 en la presente solicitud, y 19A en D1), y el último paso de síntesis comprende los mismos agentes: acetato de potasio, dioxano, dimetilformamida (DMF) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (Figura 10).

Solicitud actual
Ejemplo 2, pag 95



Solicitud actual
Ejemplo 7 pag 108



D1
Ejemplo 19, pag 150

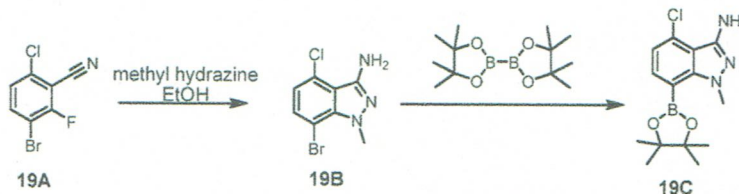


Figura 10. Síntesis de los intermediarios 12 y 34 de la presente solicitud, y 19C de D1.

Por lo tanto, los intermediarios organoborados utilizados son obvios para una persona normalmente versada en la materia técnica de acuerdo al conocimiento general y a lo divulgado en D1. **Por lo tanto, la reivindicación 6 no cumple con el requisito de altura inventiva establecido en el art. 4 de la Ley 24.481.**

4- REIVINDICACIÓN DE COMPUESTO (SAL): REIVINDICACIÓN 7

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la sal farmacéuticamente aceptable es una sal sódica.

La reivindicación 7 pretende proteger una "sal sódica" de cualquiera de los compuestos la, lb, IIa y IIb. Como se estableció en las secciones 1.1, 1.2 y 1.3 del presente documento, dichos compuestos carecen de novedad y altura inventiva. Además, los documentos D1 y D2 también divulgan una sal farmacéuticamente aceptable de los

compuestos de Fórmulas III d o I, respectivamente. La descripción detallada del documento D1 establece que:

“Una sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse en una forma que posea) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Ejemplos de las mismas incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo sodio) (pág 26). (...) Las sales metálicas típicamente se preparan mediante la reacción del hidróxido de metal con el compuesto correspondiente. Ejemplos de sales de metales preparadas de esta forma son sales conteniendo Li+, Na+ y K+ “ (pág 27).

D2 también incluye como ejemplo de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I, a una sal sódica (pág 18, D2). De modo que una sal sódica de los compuestos Ia, Ib, IIa y IIb carece de novedad frente a lo divulgado en D1 y D2.

Además, de acuerdo a las “Pautas para el examen de Patentabilidad de Patentes sobre Invenciones Químico-Farmacéuticas”, (Resolución conjunta INPI 107/2012 MI 118/2012 MS 546/2012, Anexo punto 3, vi) las sales de sustancias conocidas no son patentables:

“3) Considerando elementos químicamente relacionados

(vi) Sales, ésteres y otros derivados de sustancias conocidas

Nuevas sales de principios activos conocidos, ésteres de alcoholes conocidos, y otros derivados de sustancias conocidas (tales como amidas y complejos) se consideran como la misma sustancia ya conocida por el estado de la técnica y no son patentables.”

Por otro lado, la solicitud actual no provee un ejemplo de preparación y caracterización de la sal correspondiente. El solicitante sólo menciona que se preparó una sal sódica del compuesto Ib en los ejemplos de formulación parenteral para administración subcutánea en perros, o bien que se coadministra con NaOH para formar una sal *in situ* (pág 119-121):

1. “Se preparó una suspensión de la sal sódica de un compuesto de Fórmula Ib en poloxámero 188 al 2% en solución salina (200 mg/mL). La suspensión se administró a perros subcutáneamente a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La FIG. 6 muestra un gráfico de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestra la FIG. 6, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles al día 70 que demuestran una farmacocinética de liberación prolongada”.
2. “Se preparó una solución de un compuesto de Fórmula Ib en NMP (200 mg/mL). La solución se administró a perros subcutáneamente a una dosis de 6 mg/kg y se

determinó el perfil farmacocinético (PK). La FIG. 8 muestra un gráfico de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la FIG. 8, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles al día 70 que demuestran una farmacocinética de liberación prolongada”.

En este caso, cabe aclarar que no queda claro a que refiere específicamente el solicitante al mencionar la “FIG. 8” dado que en la descripción detallada y en la figura está descrito “Concentración en plasma en el tiempo de 200mg/ml de la Fórmula Ib en forma de ácido libre disuelto en NMP.”, pero en la “Breve descripción de los dibujos” refiere que “La FIG. 8 muestra un gráfico de la concentración en plasma en el tiempo de 200 mg/mL de la Fórmula Ib, sal de sodio en NMP cuando se administró subcutáneamente en perros a 6 mg/kg” (pág 16).

3. “Se preparó una solución de la sal sódica de un compuesto de Fórmula Ib en NMP (200 mg/mL). La solución se administró a perros subcutáneamente a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La FIG. 9 muestra un gráfico de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la FIG. 9, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles al día 70 que demuestran una farmacocinética de liberación prolongada”.

En este caso, tampoco queda claro a que se refiere el solicitante al mencionar la “figura 9” dado que en dicha figura y en la “Breve descripción de los dibujos” refiere que “La FIG. 9 muestra una gráfica de la concentración en plasma en el tiempo de 200 mg/mL de la Fórmula Ib, en forma de ácido libre en NMP cuando se administró subcutáneamente en perros a 6 mg/kg” (pág 16), pero en la descripción detallada refiere que es en forma de sal sódica (pág 120).

4. “Se proporciona una formulación en solución que contiene 200 mg/mL de Fórmula Ib con 1,2 equivalentes molares de NaOH para formar una sal de sodio in situ en 10% de etanol, 12% de agua y 77% de PEG. Los sujetos fueron dosificados oralmente con 6 mg/kg de esta formulación. Se preparó una solución del compuesto de Fórmula Ib en 10% de etanol, 12% de agua y 7% de PEG 200 (200 mg/mL) con 1,2 equivalentes molares de NaOH para formar sal de sodio in situ. La solución se administró a perros subcutáneamente a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La FIG. 11 muestra un gráfico de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la FIG. 11, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles al día 28 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.”

5. "Se preparó una formulación en solución del compuesto de Fórmula Ib en 10% de etanol, 13% de agua y 77% de glicofurol (200 mg/mL) con 1,2 equivalentes molares de NaOH para formar sal de sodio in situ. La solución se administró a perros subcutáneamente a una dosis de 6 mg / kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La figura 12 muestra un gráfico de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la FIG. 12, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles al día 28 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada".

De esta manera, podemos evidenciar que solo se menciona la preparación de una sal sódica del compuesto Ib sin estar debidamente caracterizada y tampoco se menciona ni demuestra una ventaja de la sal sódica del compuesto. A su vez, los procesos de salificación de compuestos son tarea de rutina para cualquier técnico versado en la materia.

La reivindicación 7 no presenta novedad, altura inventiva, y tampoco se encuentra debidamente soportada por la memoria descriptiva lesionando los artículos 4 y 20 de la Ley 24.481.

C) Consideraciones finales

La presente solicitud pretende proteger dos compuestos, Ia y IIa, y todos sus diastereoisómeros. Los compuestos Ib y IIb representan un diastereoisómero de los mismos, y son conocidos como GS-6207 o Lenacapavir, y GS-CA1, respectivamente.

Los compuestos Ia, IIa, Ib y IIb carecen de novedad ya que fueron divulgados en los documentos del arte previo D1 y D2, comprendidos dentro de las fórmulas Markush III d y I, respectivamente. D1 y D2 también divulgan una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos (por ejemplo una sal sódica) y su aplicación en la terapia contra el VIH.

Según el solicitante, existe la necesidad de descubrir nuevos agentes antirretrovirales que sean activos contra las variantes emergentes del VIH resistentes a los fármacos. De este modo, la solicitud "proporciona compuestos nuevos que exhiben potencia mejorada, estabilidad metabólica mejorada, y perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos mejorados". Sin embargo, el solicitante no demuestra la potencia mejorada de los compuestos que intenta reivindicar ante nuevas variantes de VIH. Además, las modificaciones realizadas sobre los compuestos del arte previo resultan obvias para cualquier sujeto versado en la materia.

En síntesis, el objeto de la invención no presenta novedad, altura inventiva y no se demuestra un avance real sobre el estado de la técnica no evidente para una persona versada en la materia, en vista del arte previo analizado.

Ninguna de las reivindicaciones 1-7 de la presente solicitud cumplen con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Ley 24.481, específicamente en los artículos 4, 6 y 20.

III- Petitorio:

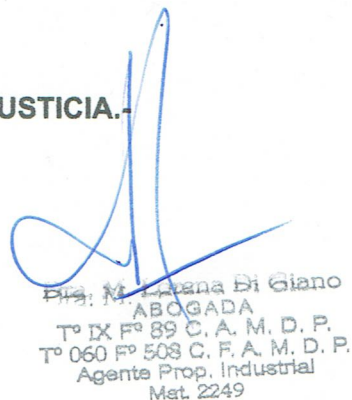
Por todo lo expuesto, solicitamos:

- 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 109364 A1 (P20170102299);
- 3) Se rechace la solicitud AR 109364 A1 (P20170102299) "COMPUESTOS ANTIVIRALES" que fue presentada por Gilead Sciences, INC. en Argentina el 17-08-2017, con fecha de publicación 21-11-2018 en todos sus términos por no cumplir con lo dispuesto en los arts. 4 y 20 de la ley 24481 y la normativa complementaria.

PROVEER DE CONFORMIDAD QUE,

SERA JUSTICIA.-


JOSE MARIA DI BELLO
DNI 20.521.423


Dña. Mariana 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

Maria Lorena Di Giano - 23224756674