

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**
notificaciones@clarkemodet.com.co

ASUNTO Radicación 09-120744
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio
 Folios 010

Ex - 17 98 5

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (Fase Nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/US2008/058183
Fecha de Presentación Internacional 26 Marzo 2008

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 16 a 680	27/Octubre/2009
Reivindicaciones:	Folios 681 a 751	27/Octubre/2009
Prioridad:	US 60 909 315	30/Marzo/2007
	US 60 982 309	24/Octubre/2007
	US 12 053 015	21/Marzo/2008

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486), y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

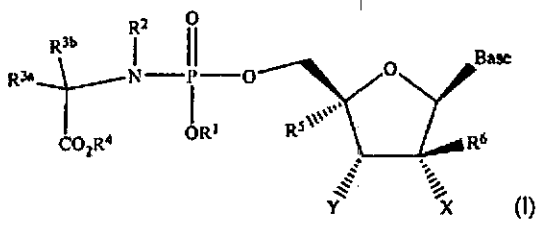
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Prodrogas de nucleósidos fosforamidatos".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de profármacos de fosforamidato novedosos de derivados de nucleósido para el tratamiento de infecciones víricas en mamíferos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto su estereoisómero, sal, hidrato, solvato o forma cristalina del mismo, representado

por la fórmula (I).



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07H 19/10, 19/20, 19/04, 19/06; A61K 31/7064, 31/7076, 31/706; A61P 31/14.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literales (a) – (d))

El objeto de las reivindicaciones 7 y 8 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 5 y 6 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es claro ni conciso porque la definición de la invención en términos de sustituyentes “anillo cíclico”, “cicloalquilo” “arilo” y “heteroarilo”, son géneros funcionales que no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Esto debido a que no se especifican el número de átomos de carbono que los conforman, en el caso de los anillos, ni el número y la clase de heteroátomos que los pueden llegar a conformar en el caso de los “hetero”, motivo por el cual se obtienen un sin número de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

El capítulo reivindicatorio no es conciso, ni está sustentado en la descripción porque no hay suficientes ejemplos que demuestren que se hayan obtenido los compuestos con los sustituyentes tal como se encuentran allí definidos. Se encuentra que los compuestos obtenidos corresponden a los que comprenden preferiblemente los siguientes sustituyentes:

Radical	Compuestos sustentados en la descripción o realizaciones preferidas
Base	
R1:	H, metilo, etil, propil halogenado, butil, fenilo halogenado, becilo halogenado.
R2:	H
R3a:	H
R3b:	H, alquilo sustituido, CH2S, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-imidazol-4-il)metilo, bencilo
R4:	H, metilo, etil, propil halogenado, butil, fenilo halogenado, becilo halogenado.
R5:	H, OCH3, etil, propil, butil,
R6:	H, OH, F

Y:	OH
X:	F, H, OH.

Las reivindicaciones 9 y 11 no son claras debido que describen un proceso para preparar el compuesto de fórmula (I) y este no se encuentra caracterizado por una secuencia lógica de etapas, no describe las condiciones específicas en que deba realizarse las cuales que permitan diferenciarlo del estado de la técnica. Se sugiere definirlo por las características esenciales del proceso y no por las características esenciales del compuesto.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 5 grupos inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

- 1. Reivindicaciones 1 (parcialmente), 2, 4, 6, 8, 10, 12. Compuestos de fórmula (I) en donde R6: CH3, X: F, R5: H, y los compuestos derivados específicamente 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilnucleosido fosforamidoato, de acuerdo a la reivindicación 2, excepto compuesto 9 y composiciones farmacéuticas. Divulgada en los documentos WO 2006/065335 y WO 2005/003147.
- 2. Reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9 y 11. Compuestos de fórmula (I) en donde R6: F, X: F, R5: H, y composiciones farmacéuticas que lo comprenden.
- 3. Reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9 y 11. Compuestos de fórmula (I) en donde R6: H, X: OH y R5: H, y composiciones farmacéuticas que lo comprenden.
- 4. Reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9 y 11. Compuestos de fórmula (I) en donde R5: diferente a H, y composiciones farmacéuticas que los comprenden.
- 5. Reivindicaciones 1 (parcialmente), 2, 4, 6, 8, 10, 12. Compuesto 9 N4-(N,N-dimetilformamidinil)-2'-desoxi-2'-fuoro-2'-C-metilcitidina.

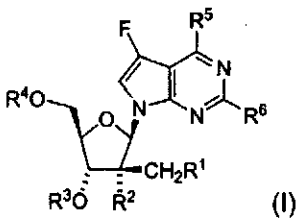
Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

8. Determinación del Estado de la Técnica

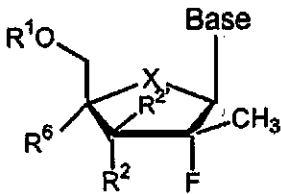
El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la Solicitud de Prioridad: Marzo 30 de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 2006/065335	Fluorinated pyrrolo[2,3-D]pyrimidine nucleosides for the treatment of RNA-dependent RNA viral infection.	22/Junio/2006
D2	WO 2005/003147	Modified fluorinated nucleoside analogues	13/Enero/2005

D1<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006065335A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20060622&DB=&locale=en> EP divulga (página 4, línea 20) un compuesto de la fórmula (I).



D2<http://gb.espacenet.com/search97.cgi/s97.cgi.exe?Action=FormGen&Template=gb/en/advanced.htm> divulga (página 17, línea 5)) un compuesto de la fórmula

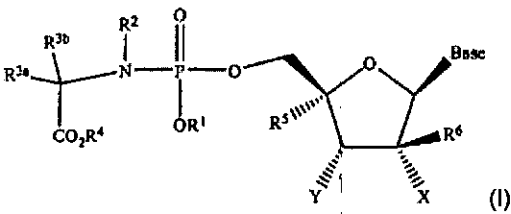


9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

El examen de patentabilidad se realiza sobre el grupo inventivo 1.

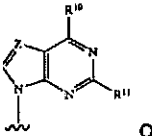
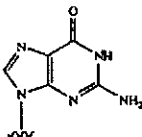
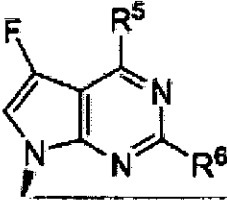
Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto, su estereoisómero, sal, hidrato, solvato, o forma cristalina del mismo, representado por la fórmula general (I). (Fl. 681).

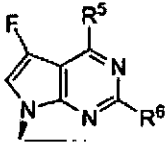


Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Un Compuesto de fórmula (I)	Compuesto de fórmula (I)
(I)	(I)
	R4: R4

Base: Compuesto   Z: CR12 R12: Halógeno (F)	Compuesto  R5: Amino o hidroxí Átomo de F
R1: Arilo	Arilo
R2: Átomo de hidrógeno	Átomo de hidrógeno
R3a y R3b: de forma independiente son seleccionados de átomo de hidrógeno, alquilo C1-10, arilo opcionalmente sustituido.	R9: Hidrógeno, Alquilo C1-5, fenil o Bencil opcionalmente sustituidos
R6: CH3	R1: CH3
X: F	R2: F
R5: Átomo de hidrógeno	Átomo de hidrógeno

Las características **esenciales** del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer un compuesto de formula (I), y compuestos derivados de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilnucleosido fosforamidato

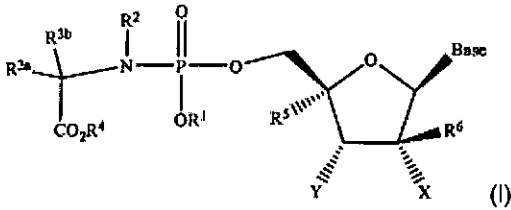


sustituidos, en donde el compuesto Base corresponde a el compuesto R5 que corresponde a un grupo amino o hidroxí, R9 es seleccionado de Hidrógeno, Alquilo C1-5, fenil o Bencil opcionalmente sustituidos, R1 corresponde a grupo metil y R2 a un átomo de flúor.

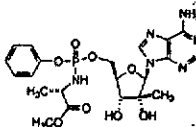
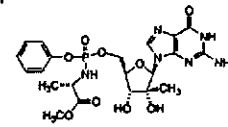
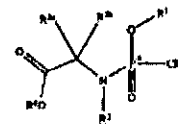
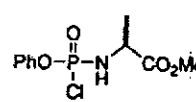
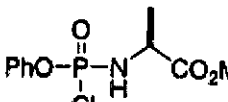
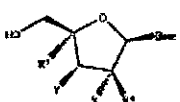
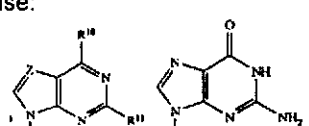
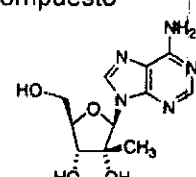
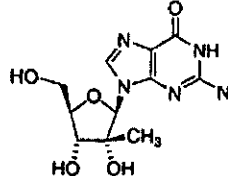
En consecuencia, la reivindicación carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

La reivindicación dependiente 3, no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

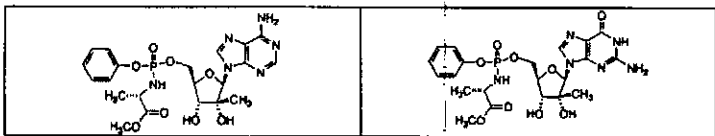
La reivindicación 9 consiste en un proceso para preparar un compuesto, su estereoisómero, sal hidrato, solvato, o forma cristalina del mismo, representado por la fórmula (I). (Fl. 731)



Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	
Proceso para preparar un compuesto (I)	Método para preparar el compuesto	Método para preparar el compuesto
		
Que comprende hacer reaccionar el compuesto 4	Que comprende en hacer reaccionar	Que comprende en hacer reaccionar
 R2: H R1: Arilo R3a y R3b: H, alquilo R4: Alquilo		
Con un análogo nucleósido 5	Con el compuesto	Con el compuesto
 R6: CH3 X: OH Y: OH R5: H Base:  R10: NH2 R11: H		

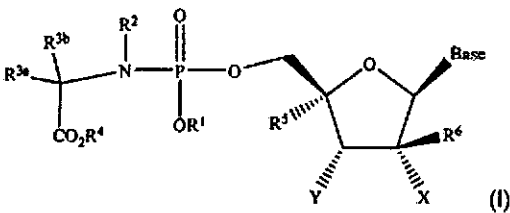
Las características **esenciales** del proceso de la reivindicación 9 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer métodos de preparación de los compuestos



Cuando se ponen en contacto los compuestos de la tabla anterior en presencia de N-metilimidazol1,4-dioxano, la reacción ocurre a temperatura ambiente. (pág. 22 – 23)

En consecuencia, la reivindicación 9 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

La reivindicación 11 consiste en un proceso para preparar un compuesto, su estereoisómero, sal hidrato, solvato, o forma cristalina del mismo, representado por la fórmula (I). (Fl. 731)



Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	
	Método para preparar el compuesto	Método para preparar el compuesto
Proceso para preparar un compuesto (I)		
Que comprende hacer reaccionar el compuesto 4	Que comprende en hace reaccionar	Que comprende en hacer reaccionar
R2: H R1: Arilo R3a y R3b: H, alquilo R4: Alquilo X: Halógeno	PhO-P(=O)(Cl)-NH-CH(CH₃)-CO₂Me	PhO-P(=O)(Cl)-NH-CH(CH₃)-CO₂Me
Con un análogo nucleósido 5	Con el compuesto	Con el compuesto
R6: CH3 X: OH Y: OH R5: H Base: R10: NH2 R11: H	HO-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH	HO-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH

Las características **esenciales** del proceso de la reivindicación 11 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer métodos de preparación de los compuestos

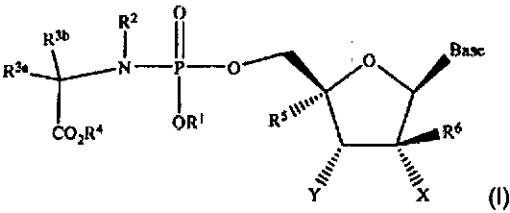


Cuando se ponen en contacto los compuestos de la tabla anterior en presencia de N-metilimidazol1,4-dioxano, la reacción ocurre a temperatura ambiente. (pág. 22 – 23)

En consecuencia, la reivindicación 11 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto, su estereoisómero, sal, hidrato, solvato, o forma cristalina del mismo, representado por la fórmula general (I). (Fl. 681).

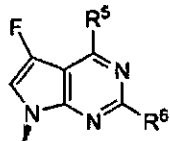


Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un Compuesto de fórmula (I) (I)	Compuesto de fórmula (I) (I)	Compuesto de fórmula X: O
Base: Compuestos Z:N R12: Halógeno (F) o átomo de hidrógeno.	Compuesto R4: R4: H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH2, NHR', NR'2, alquilo C1-6, alquilo halogenado, alquenilo C2-6, alquenilo C2-6 halogenado, alquinilo C2-6, alquinilo C2-6 halogenado, alcoxi C2-6, alcoxi C2-6 halogenado, CO2H, Co2R', CONH2, CONHR', CONR'2, CH=CHCO2H o CH=CHCO2R'.	Base: Compuestos Y: Átomo de nitrógeno
R9 y R10: H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH2, NHR', NR'2, alquilo C1-6, alquilo halogenado, alquenilo C2-6, alquenilo C2-6 halogenado, alquinilo C2-6, alquinilo C2-6 halogenado, alcoxi C2-6, alcoxi C2-6 halogenado, CO2H, Co2R', CONH2, CONHR', CONR'2, CH=CHCO2H o CH=CHCO2R'.	R5: Amino, OH, F	R4: H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH2, NHR', NR'2, alquilo C1-6, alquilo halogenado, alquenilo C2-6, alquenilo C2-6 halogenado, alquinilo C2-6, alquinilo C2-6 halogenado, alcoxi C2-6, alcoxi C2-6 halogenado, CO2H, Co2R', CONH2, CONHR', CONR'2, CH=CHCO2H o CH=CHCO2R'.
R1: Arilo, alquilo	Arilo	Alquilo, fenil, Bencil.
R2: Átomo de hidrógeno	Átomo de hidrógeno	No menciona
R3a y R3b: de forma independiente son seleccionados de átomo de hidrógeno, alquilo C1-10, arilo opcionalmente sustituido.	R9: Hidrógeno, Alquilo C1-5, fenil o Bencil opcionalmente sustituidos	
R6: CH3	R1: CH3	Metilo
X: F	R2: F	F
R5: Átomo de hidrógeno	Átomo de hidrógeno	R6: H

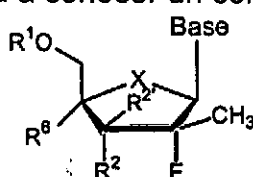
Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D1 da a conocer el compuesto de fórmula (I) y derivados 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilnucleosido fosforamidato sustituidos, en donde el compuesto Base

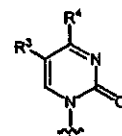


corresponde a R^5 , sustituido con el compuesto R⁵ que corresponde a un grupo amino, hidroxilo o un átomo de F, R⁶ es seleccionado de Hidrógeno, Alquilo C1-5, fenil o Bencil opcionalmente sustituidos, R¹ corresponde a grupo metil y R² a un átomo de flúor.

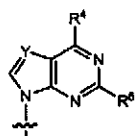
Por su lado, el documento D2 da a conocer un compuesto de fórmula



Y compuestos derivados de (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-metil nucleósidos, útiles en el tratamiento de infecciones especialmente virus de hepatitis C (HCV). En donde el



compuesto base es seleccionado de pirimidina de estructura



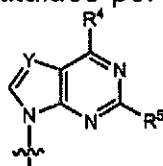
estructura R^4 y Y corresponde a un átomo de nitrógeno, las cuales se encuentra sustituida por R⁴ el cual es seleccionado de los compuestos nombrados en la tabla anterior. R¹ es un grupo fosfato opcionalmente sustituido y R⁶ corresponde a un átomo de hidrógeno.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de fórmula (I) del documento D1 consiste en el compuesto base además de corresponder a una pirimidina sustituida, corresponde a un compuesto tipo purina sustituida, en donde Z es un átomo de nitrógeno.

El hecho de incluir un compuesto de tipo purina en donde Z es un átomo de nitrógeno o un compuesto de tipo pirimidina, no evidencia un efecto inesperado asociado a la actividad inhibitoria de de replicación viral del virus VHC.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el compuesto de fórmula (I) conocido en D1 para obtener compuesto alternativos inhibidores en la replicación viral de VHC, los cuales presenten en su estructura una sustitución en el grupo base un compuesto de tipo pirimidina o un grupo purina donde el átomo Z corresponda a un átomo de nitrógeno".

Sin embargo, los compuestos sustituidos por un grupo base seleccionado de una



pirimidina o purina de estructura , donde Y corresponde a un átomo de nitrógeno para la obtención de compuestos inhibidores de la replicación viral de VHC, ya está divulgada en el documento D2.

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría compuestos de tipo pirimidina o purina de el documento D2 en el compuesto de fórmula (I) del documento de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

10. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2006/065335	1, 3, 9, 11	Novedad
		1	Nivel Inventivo
D2	WO 2005/003147	1	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

03 Oct. 2011

Elaborado por: Paola Duarte 
Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón 
Aprobado por: José Luis Salazar López