

## DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)  
ALICIA LLOREDA RICAURTE  
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

|                |             |              |
|----------------|-------------|--------------|
| <b>Asunto:</b> | Radicación: | 11-145588- 6 |
|                | Trámite:    | 11           |
|                | Evento:     | 378          |
|                | Actuación:  | 519          |
|                | Oficio:     | 149          |
|                | Folios:     | 9            |

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/EP2010/056438 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 11/05/2010        |            |   |                               |  |

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 20 a 60 | 27/Octubre/2011   |
| Reivindicaciones: | Folios 61 a 64 | 27/Octubre/2011   |
|                   | Folios 71 a 74 | 14/Diciembre/2011 |
| Prioridad:        | EP 09160215.1  | 14/Mayo/2009      |

## 2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada. Es importante aclarar al señor solicitante que la fecha de prioridad no se reconocerá en los siguientes casos: para la reivindicación 1 cuando R7 es naftilo o indolilo sustituidos, para la reivindicación 4 cuando R7 es sustituido por dos grupos C1-C6 alquilo,

para la reivindicación 7 cuando R8' es etilo y para la reivindicación 9 cuando R9 es n butilo, ya que dicha información no se encuentra divulgada en el respectivo documento de prioridad.

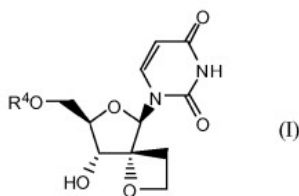
### 3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. El presente examen se realizará sobre el las 12 reivindicaciones presentadas.

Título de la solicitud: “Nucleósidos espiro oxetánicos uracílicos”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de inhibidores del VHC que puedan contrarrestar las desventajas de los tratamientos actuales del VHC tales como los efectos secundarios, biodisponibilidad escasa, la limitada eficacia, la aparición de la resistencia, y la falta de cumplimiento, como así también mejorar la respuesta viral sostenida.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de la fórmula I como inhibidores del VHC:



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la clasificación internacional de patentes (CIP): A61K 31/7072; C07H 19/06 // 19/10.

### 4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 D 486)

El uso de la reivindicación 12 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

### 5. De la solicitud de patente

#### Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

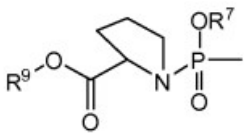
El capítulo reivindicatorio presentado carece de claridad y concisión por cuánto:

Deben eliminarse de las reivindicaciones los términos: “estereoisómero”, y “sal o solvato farmacéuticamente aceptable”, ya que no se encuentra soporte para dichos derivados.

Las reivindicaciones en general no son concisas porque contienen términos como, “incluyendo cualquier”, “opcionalmente sustituido”, “cantidad eficaz”, “portador farmacéuticamente aceptable”, los cuales son muy generales y no permiten determinar el alcance de la invención.

Las reivindicaciones 1 a 9 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de alquilo C1-6, alquenilo C3 -6, alcoxi C1 – 6, alquilo C1-6-carbonilo,

cicloalquilo C3-7, alquilo C1-10, fenil-alquilo C1-6, dialquilamino C1-6, R4, R7, R8, R8', y R9, se obtiene un gran número de compuestos, muchos de los cuales no tienen sustento en la descripción y mucho menos demuestran la misma actividad farmacológica, específicamente llama la atención que no se demuestra la misma actividad para los compuestos en los que

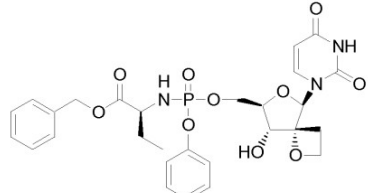
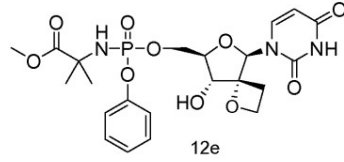
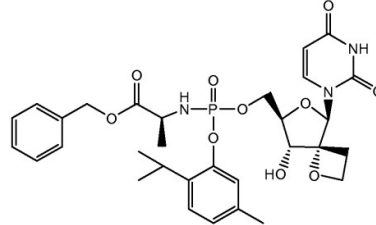
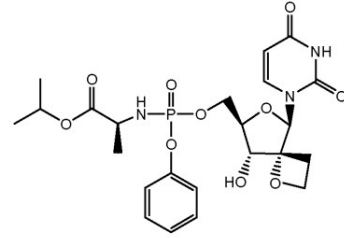
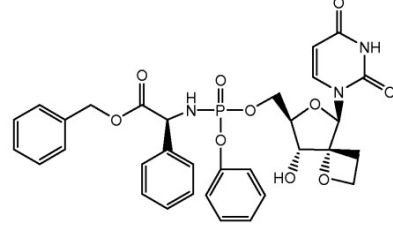


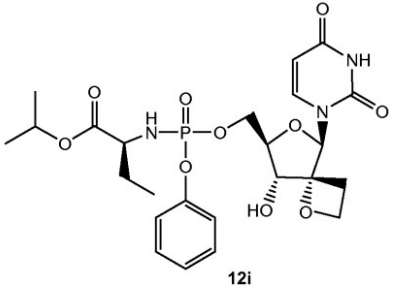
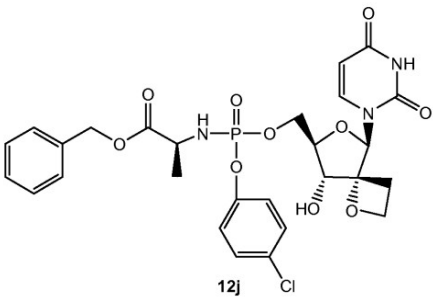
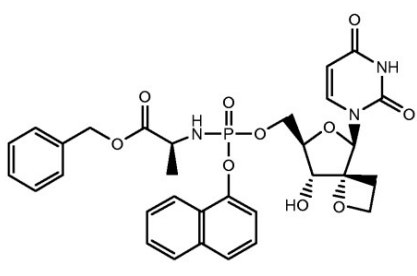
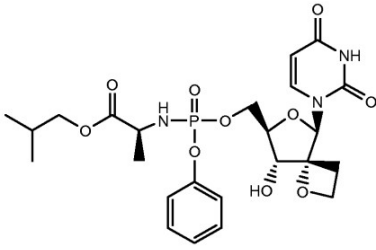
R4 tiene la fórmula

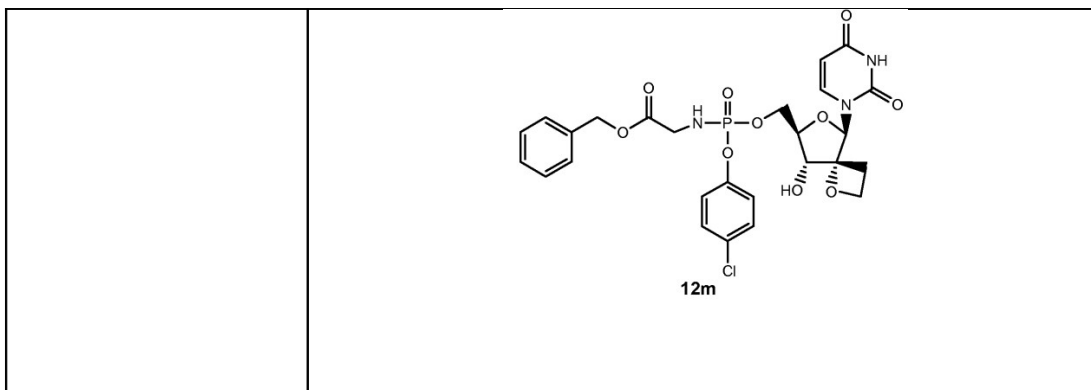
y para los que R7 es indolilo o naftilo sustituido.

Por lo tanto, se sugiere al solicitante restringir y definir con precisión la materia a proteger, teniendo en cuenta que los compuestos para los cuales se demuestra actividad sobre el VHC son compuestos específicos, en los que se está definiendo concretamente los sustituyentes R4 y R7 así:

| COMPUESTOS            | ESTRUCTURA |
|-----------------------|------------|
| 12a (Tabla 1, Fl. 59) | <br>12a    |
| 12b (Tabla 1, Fl. 59) | <br>12b    |
| 12c (Tabla 1, Fl. 59) | <br>12c    |
| 12d (Tabla 1, Fl. 59) |            |

|                       |                                                                                                                                    |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |  <p style="text-align: center;"><b>12d</b></p>   |
| 12e (Tabla 1, Fl. 59) |  <p style="text-align: center;"><b>12e</b></p>   |
| 12f (Tabla 1, Fl. 59) |  <p style="text-align: center;"><b>12f</b></p>  |
| 12g (Tabla 1, Fl. 59) |  <p style="text-align: center;"><b>12g</b></p> |
| 12h (Tabla 1, Fl. 59) |  <p style="text-align: center;"><b>12h</b></p> |
| 12i (Tabla 1, Fl. 59) |                                                                                                                                    |

|                       |                                                                                                 |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |  <p>12i</p>   |
| 12j (Tabla 1, Fl. 59) |  <p>12j</p>   |
| 12k (Tabla 1, Fl. 59) |  <p>12k</p> |
| 12l (Tabla 1, Fl. 59) |  <p>12l</p> |
| 12m (Tabla 1, Fl. 59) |                                                                                                 |



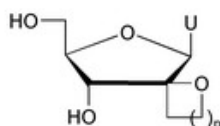
La composición farmacéutica mencionada en la reivindicación 11 debe caracterizarse a partir de los elementos y proporciones de los mismos que la componen, de acuerdo con la información sustentada en la descripción. Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

## 6. 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: mayo 14 de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento                                                     | Título                                                                                                               | Fecha de Publicación |
|------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | Organic & Biomolecular Chemistry 1(20), págs. 3514-3526. 2003 | "2'-Spiro ribo- and arabinonucleosides: synthesis, molecular modelling and incorporation into oligodeoxynucleotides" | 2003                 |
| D2   | WO2007020193                                                  | "Antiviral Phosphoramidates"                                                                                         | 22/Febrero /2007     |

El documento D1 divulga un nucleósido de 2'-spirooxetano uracilo de fórmula



(Resumen).

El documento D2<sup>1</sup> divulga un profármaco acoplado a un nucleósido anti HCV (Pág. 127, reivindicación 1).

## 7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

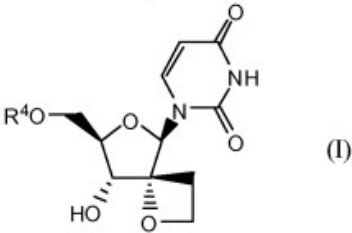
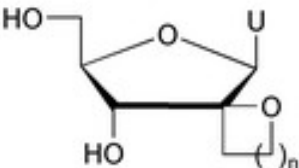
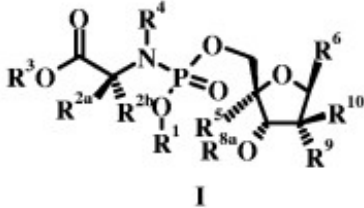
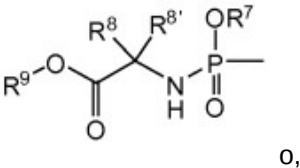
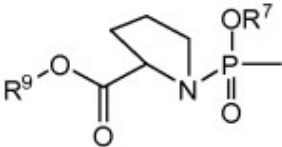
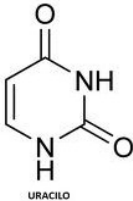
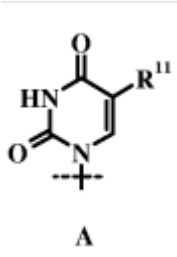
### Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula I, con las siguientes características técnicas:

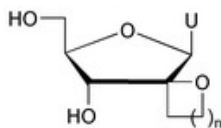
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

<sup>1</sup> <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?>

CC=WO&NR=2007020193A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20070222&DB=EPODOC&locale=en\_EP

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | D1                                                                                                                                           | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compuesto de fórmula I:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Compuestos de fórmula:                                                                                                                       | Un profármaco acoplado a un nucleósido anti HCV:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>En donde R4:</p>  <p>o,</p>  <p>R7= fenilo, naftilo o indolilo<br/>opcionalmente sustituidos por<br/>halógeno, alquilo C1-6, alquenilo<br/>C3 -6, alcoxi C1 – 6, hidroxí y<br/>amino.</p> <p>R8 y R8'= H, bencilo, fenilo,<br/>alquilo C1-6.</p> <p>R9= alquilo C1-10, fenilo</p> | <p>Donde:</p> <p>n= 1, 2.</p>  <p>U=</p> <p>(Resumen)</p> | <p>Donde:</p>  <p>R6= A =</p> <p>R1= fenilo, naftilo o indolilo<br/>opcionalmente sustituidos por<br/>halógeno, alquilo C1-6, alquenilo<br/>C3 -6, alcoxi C1 – 6, amino, entre<br/>otros.</p> <p>R2a y R2b= H, alquilo C1-10, arilo,<br/>entre otros.</p> <p>R3= alquilo C1-10, fenilo</p> <p>R4= H</p> <p>(Pág. 127, reivindicación 1)</p> |

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un nucleósido de 2'-spirooxetano uracilo de fórmula (Resumen):



La diferencia entre el compuesto definido en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en que los compuestos de la invención no están fosforilados en la posición 5'O.

No se observa ningún efecto técnico sorprendente como resultado de la diferencia mencionada anteriormente.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar los compuestos conocidos en D1 para conseguir fármacos anti HCV con una biodisponibilidad mejorada”.

Sin embargo, la utilización de profármacos de nucleósidos anti HCV, especialmente obtenidos mediante fosforilación, ya se conocían en el documento D2 (Pág. 127, reivindicación 1).

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, que conoce los profármacos existentes de nucleósidos anti HCV del documento D2 y más aún que conoce que los grupos protectores representan una herramienta muy poderosa para aumentar la biodisponibilidad o para ayudar en el transporte de los fármacos hacia las células y que particularmente se han desarrollado grupos protectores arilo alanilil fosforamidato para la entrega de nucleósidos antivirales (Schultz<sup>2</sup>, Esquema 2), estaría motivado a formar un profármaco con el nucleósido de uracilo divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

Según lo divulgado en los documentos D1 y D2, la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18). Las reivindicaciones 2 a 11 no tienen características técnicas adicionales, por lo tanto se considera que no son inventivas

## 8. Conclusión

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

| Item | Documento                                                                                                            | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | “2'-Spiro ribo- and arabinonucleosides: synthesis, molecular modelling and incorporation into oligodeoxynucleotides” | 1 – 11                     | Nivel inventivo      |
| D2   | WO2007020193                                                                                                         | 1 – 11                     | Nivel inventivo      |

<sup>2</sup> Bioorganic & Medicinal Chemistry 11 (2003), “Prodrugs of biologically active phosphate esters” págs. 885-898.

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.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 2013-01-15

Elaboró: Ximena Isabel Andrade Hermoso  
Revisó: Natalia Lamprea Bermudez