

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-50579- -5	FECHA: 2014-01-17 18:18:50
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 16
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Asunto: Radicación: 12-50579- -5
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 425
Folios: 16

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/US2010/049471				
Fecha de Presentación Internacional	20/09/2010				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicación 12-050579-00000	26/Marzo/2012
Reivindicaciones:	Radicación 12-050579-00000	26/Marzo/2012
	Radicación 12-050579-00004	06/Marzo/2013
Prioridades:	US 61/244297	21/Septiembre/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.

3. Objeto de la invención

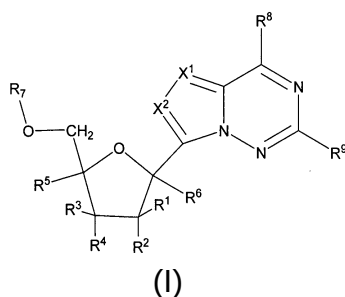
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 15 del capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “Análogos de carba-nucleósidos sustituidos con 2´-fluoro para

tratamiento antiviral”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar compuestos con actividad aumentada contra las cepas resistentes del virus VHC, biodisponibilidad oral mejorada y menos efectos secundarios indeseables.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de la Fórmula I que inhiben las polimerasas del ácido nucleico viral, particularmente la ARN polimerasa dependiente de ARN, útiles en el tratamiento de infecciones causadas por virus *Flaviviridae*.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/7064 // 31/661.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones de R, por ejemplo arilalquilo, carbociclo o heterocíclico, no permiten limitar el alcance de la invención, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

La reivindicación 9 no es clara porque no define los radicales X1, X2, R6, R8 y R9 de los compuestos de fórmula III.

La reivindicación 13 no es clara porque incorpora radicales que no se encuentran definidos, por ejemplo: Bz, TrO y NHDMTr.

La reivindicación 16 no es concisa porque hace referencia a una combinación de los compuestos de fórmula I con al menos un agente terapéutico adicional pero no define específicamente los nombres IUPAC o la fórmula estructural de dichos agentes sino que se limita a un listado de categorías terapéuticas. Se sugiere a la Solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización de las combinaciones que han sido evaluadas, es decir, que se encuentran debidamente sustentadas.

La reivindicación 16 no está sustentada en la descripción toda vez que hace referencia a una combinación de los compuestos de fórmula I con al menos un agente terapéutico adicional, sin embargo, en el capítulo descriptivo no se divulgan ejemplos para combinaciones de fármacos de las categorías mencionadas en la

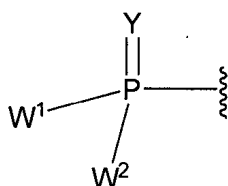
reivindicación y los compuestos de la invención, por ejemplo, inhibidores de alfa-glucosidasa 1.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a doce (13) grupos inventivos, sin perjuicio de que la Solicitante pueda identificar otros.

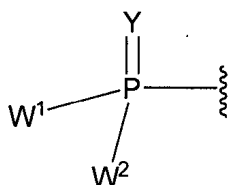
Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1. Grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde X1 es C-R10 y X2 es C-R10.
2. Grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde X1 es C-R10 y X2 es N.
3. Grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde X1 es N y X2 es N.
4. Grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde X1 es N y X2 es C-R10.
5. Grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde R7 es H, C(=O)R11, C(=O)OR11, C(=O)SR11.
6. Grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde R7 es S(=O)R11, S(O2)R11, S(O)OR11.
7. Grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde R7 es SO2NR11R12
8. Grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde R7 es



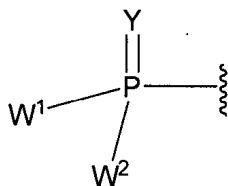
Donde Y es O o S.

9. Grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde R7 es



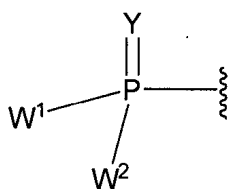
Donde Y es NR, +N(O)(R), N(OR), +N(O)(OR) o N-NR2.

10. Grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde R7 es

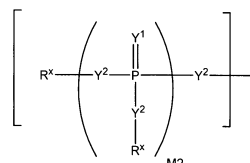


Donde W1W2 son Y3C(Ry)2)3Y3 donde Y3 O, S o NR.

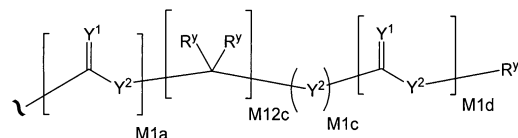
11. Grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde R7 es



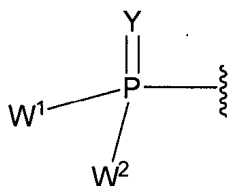
Donde uno de W1 o W2 junto con R3 o R4 es O, S o NR y el restante W1 o W2 es de la fórmula Ia.



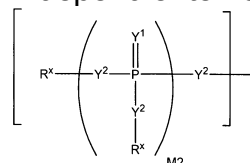
Donde Rx es



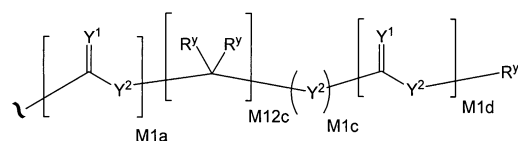
12. Grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde R7 es



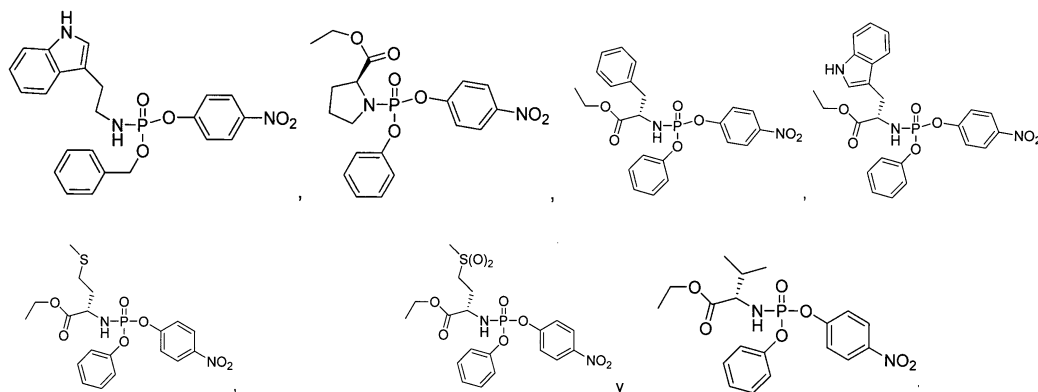
Donde W1 y W2 son cada uno independientemente un grupo de la fórmula Ia.



Donde Rx es



13. Grupo inventivo: Compuestos intermediarios para la preparación de los compuestos de fórmula I, toda vez que corresponden solamente a un radical de los compuestos de fórmula I y no guardan relación estructural con el núcleo central de los mismos.



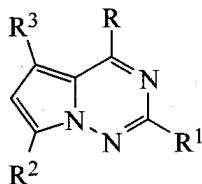
Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar al grupo inventivo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados. El solicitante también puede realizar una o más solicitudes divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: septiembre 21 de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de la solicitud.

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008089105	"Antiviral nucleoside analogs"	12/Septiembre/2008
D2	US2005215513	"Antiviral phosphonate analogs"	29/Septiembre/2009
D3	US2004023921	"Antiviral phosphonate compounds and methods therefor"	05/Febrero/2004

El documento D1¹ divulga compuestos de fórmula I inhibidores de ARN y ADN polimerasas virales útiles en el tratamiento de VHC (Pág. 4, líneas 1 a 8)

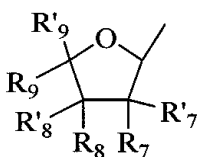


(I)

Donde:

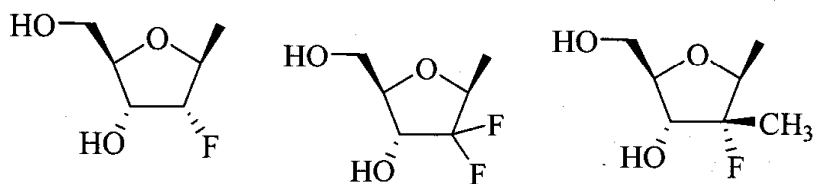
R es seleccionado de ORa, SRa, NR₃Rb, NR₃NRbRc, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, COORa, CONR₃Rb, NHC(=NR₃)NHRb, NR₃ORb, NR₃NO, NHCONHR₃, NR₃N=NR₅, NR₃N=CHRb, NR₃C(O)NRbRc, NRaC(S)NRbRc, NRaC(O)ORb, CH=N-OR₃, NRaC(=NH)NRbRc, NRaC(O)NRbNR₀Rd, O-C(O)Ra, OC(O)-OR₃, entre otros. R₁ es seleccionado de H, NRaRb, Cl, F, ORa, SRa, NHCORa, NHSO₂Ra, NHCONHRa, CN, alquilo, arilo, ONRaRb o NRaC(O)ORb (Pág. 6, línea 11 a Pág. 12, línea 16).

R₂ es seleccionado del núcleo

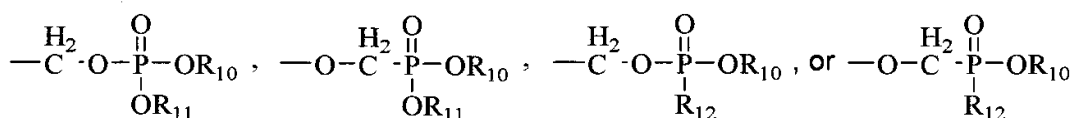


, donde ejemplos específicos incluyen (Pág. 20, línea 1 a Pág. 21, línea 5):

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2005215513A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050929&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

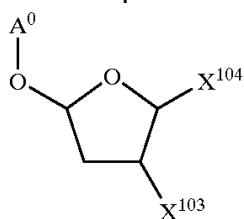


R9 es seleccionado de H, CH₃, C₂H₅ o N₃ y R9' es seleccionado de CH₂OR₁₄, CH₂F, CH₂SH, CHFOH, CF₂OH, CH₂-difosfato, CH₂-trifosfato,

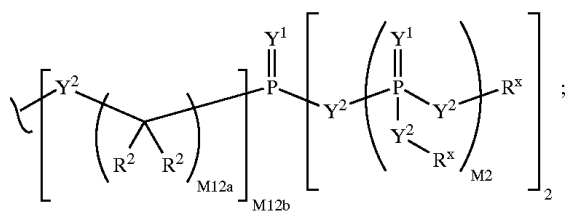


R₁₀ y R₁₁ son independientemente H, alquil, arilo, arilo sustituido, aciloxialquil o (CH₂)_n-O-(CH₂)_mCH₃ (Pág. 24, líneas 36 a 41).

El documento D2² divulga compuestos inhibidores de ARN polimerasas virales útiles en el tratamiento de VHC (Pág. 1, Párr. [0008-009]) de diversas estructuras tales como los compuestos del ejemplo 87 (Pág. 15)

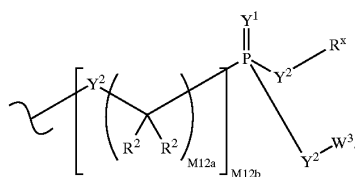


Donde X₁₀₄ es adenina, guanina, citosina, uracilo, timina, 7-deazaadenina, 7-deazaguanina, 7-deaza-8-azaguanina, etc (Pág. 20, Párr. [0169]). A₀ representa un grupo entre A₁, A₂ y A₃, donde A₃ representa

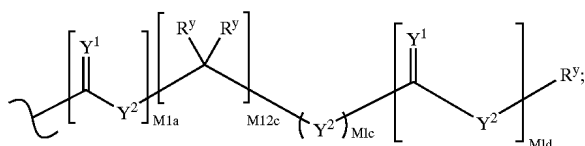


(Pág. 399, Reivindicación 2),

específicamente A₀ representa el grupo



donde M_{12b} es 0,1,2,3,4...12; Y₁ y Y₂ son independientemente O, S, NR_x, N(O)R_x, NOR_x, N(O)(OR_x) o N(N(R_x)R_x); R_x es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo o un grupo de la fórmula



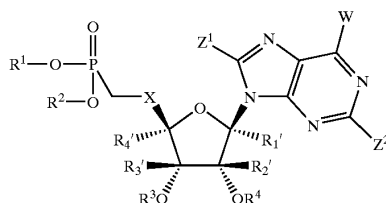
² [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2008089105A3&KC=A3&FT=D&ND=4&date=20080912&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

CC=WO&NR=2008089105A3&KC=A3&FT=

D&ND=4&date=20080912&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

y W3 es alquilo, C(Y1)alquilo, SO2-alquilo, carbociclo, heterociclo, SO2-carbociclo, SO2-heterociclo Pág. 404, Reivindicación 35).

El documento D3³ divulga compuestos inhibidores de polimerasas virales útiles en el tratamiento de VHC (Pág. 1, Párr. [0011])



Donde W es H, halógeno, OR5, NR5R6, SR5, entre otros; Z1 y Z2 son H, alquilo, halógeno, OR5, SR5, NR5R6 entre otros (Pág. 18, Reivindicación 1)

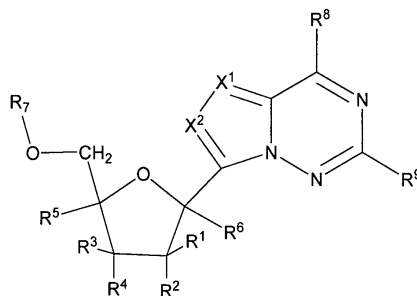
7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art 18 D 486)

Reivindicación 1:

Grupo inventivo 1: Compuestos de fórmula I en donde X1 es C-R10 y X2 es C-R10.

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I)



Fórmula I

caracterizado porque R1 es alquilo C1-8, carbociclilalquilo (C4-8), alquilo C1-8 sustituido, alqueno C2-8, alqueno C2-8 sustituido, alquino C2-8 o arilalquilo C1-8; R2 es halógeno...(Rad. No. 12-050579-00004 de 06/Marzo/2013).

Características esenciales	D1	D2
Compuestos de fórmula (I)	Compuestos de fórmula (I)	Compuestos de fórmula
Fórmula I Donde:	(I) Donde R2 es	Donde X104 es adenina, guanina, citosina, uracilo, timina, 7-

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

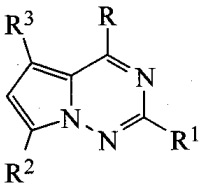
CC=US&NR=2004023921A1&KC=A1&FT=

D&ND=3&date=20040205&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

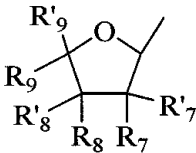
Características esenciales	D1	D2
X1 es C-R10 y X2 es C-R10.		deazaadenina, 7-deazaguanina, 7-deaza-8-azaguanina, etc. (Pág. 20, Párr. [0169])
R1 es alquilo C1-8, carbociclilalquilo (C4-8), alquilo C1-8 sustituido, alquenilo C2-8, alquenilo C2-8 sustituido, alquinilo C2-8 o arilalquilo C1-8;	Alquilo o F	X103 es OH, OR, NR2, CN, NO2, F, Cl, Br, o I;
R2 es halógeno	Flúor 	X103 es OH, OR, NR2, CN, NO2, F, Cl, Br, o I;
R7 es H, C(=O)R11, C(=O)OR11, C(=O)SR11, S(=O)R11, S(O)2R11, S(O)(OR11), S(O)2(OR11), S(O)2NR11N12 o Donde Y es O, S, NR, +N(O)(R), N(OR), +N(O)(OR) o N-NR2; W1W2 son Y3C(Ry)2Y3 donde Y3 es O, S o NR o Donde uno de W1 o W2 junto con R3 o R4 es O, S o NR y el restante W1 o W2 es de la fórmula la Donde Rx es O W1 y W2 son cada uno independientemente un grupo de la fórmula la	R9 es seleccionado de H, CH3, C2H5 o N3 y R9' es seleccionado de CH2OR14, CH2F, CH2SH, CHFOH, CF2OH, CH2-difosfato, CH2-trifosfato, R10 y R11 son independientemente H, alquil, arilo, arilo sustituido, aciloxialquil o (CH2)n-O-(CH2)mCH3 (Pág. 24, líneas 36 a 41).	A0 corresponde a un grupo A3 de la fórmula donde M12b es 0,1,2,3,4...12; Y1 y Y2 son independientemente O, S, NRx, N(O)Rx, NORx, N(O)(ORx) o N(N(Rx)Rx); Rx es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo o un grupo de la fórmula y W3 es alquilo, C(Y1)alquilo, SO2-alquilo, carbociclo, heterociclo, SO2-carbociclo, SO2-heterociclo Pág. 404, Reivindicación 35).
R8 es halógeno, NR11R12, NR11OR11, NR11NR11R12, N3, NO, NO2, CHO, CN, CH(=NR11), CH(=NNHR11), CH(=NOR11), CH(OR11)2,	R es seleccionado de ORa, SRa, NR3Rb, NR3NRbRc, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, COORa, CONR3Rb, NHC(=NR3)NHRb, NR3ORb, NR3NO,	No menciona

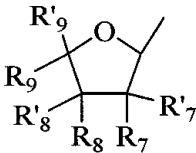
Características esenciales	D1	D2
C(=O)NR11R12, C(=S)NR11R12, C(=O)OR11, alquilo C1-8, carbociclilalquilo (C4-8), alquilo C1-8 sustituido, alquenilo C2-8, alquenilo C2-8 sustituido, alquinilo C2-8 o arilo sustituido, heteroarilo sustituido	NHCONHR3, NR3N=NR5, NR3N=CHRb, NR3C(O)NRbRc, NRaC(S)NRbRc, NRaC(O)ORb, CH=N-OR3, NRaC(=NH)NRbRc, NRaC(O)NRbNR0Rd, O-C(O)Ra, OC(O)-OR3, entre otros.	
R9 o R10 son independientemente H, halógeno, NR11R12, NR11OR11, NR11NR11R12, N3, NO, NO2, CHO, CN, CH(=NR11), CH(=NNHR11), CH(=NOR11), CH(OR11)2, C(=O)NR11R12, C(=S)NR11R12, C(=O)OR11, R11, OR11, SR11	R1 es seleccionado de H, NRaRb, Cl, F, ORa, SRa, NHCORa, NHSO2Ra, NHCONHRa, CN, alquilo, arilo, ONRaRb o NRaC(O)ORb (Pág. 6, línea 11 a Pág. 12, línea 16).	No menciona

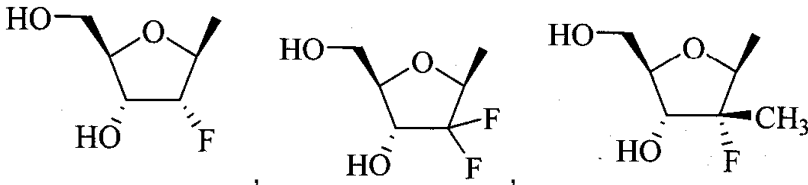
El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de fórmula I inhibidores de ARN y ADN polimerasas virales útiles en el tratamiento de VHC (Pág. 4, líneas 1 a 8)



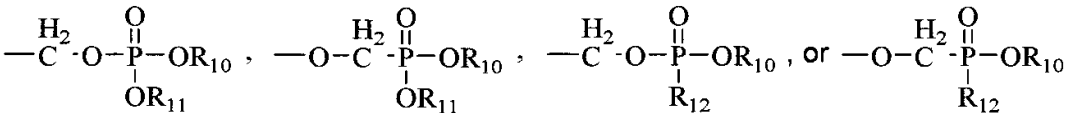
(I)



Donde R2 es el núcleo  , donde ejemplos específicos incluyen (Pág. 20, línea 1 a Pág. 21, línea 5):



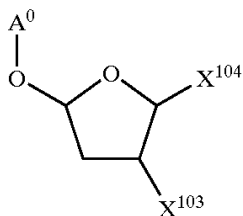
R9 es seleccionado de H, CH3, C2H5 o N3 y R9' es seleccionado de CH2OR14, CH2F, CH2SH, CHFOH, CF2OH, CH2-difosfato, CH2-trifosfato,



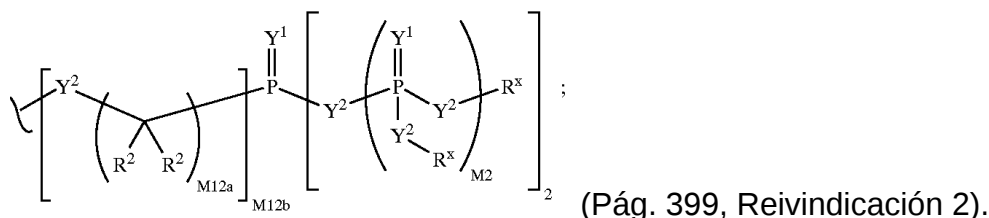
R10 y R11 son independientemente H, alquil, arilo, arilo sustituido, aciloxialquil o

(CH₂)_n-O-(CH₂)_mCH₃ (Pág. 24, líneas 36 a 41).

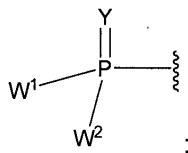
Por otra parte, el documento D2 enseña compuestos inhibidores de ARN polimerasas virales útiles en el tratamiento de VHC (Pág. 1, Párr. [0008-009]) de la estructura (Pág. 15, Ejemplo 87)



Donde A⁰ representa un grupo entre A¹, A² y A³, donde A³ representa

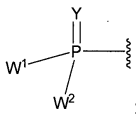


La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los inhibidores de ARN polimerasas virales de D1 consiste en que el radical R⁷ (equivalente a R⁹ en D1) no corresponde a un grupo C(=O)R¹¹, C(=O)OR¹¹, C(=O)SR¹¹, S(=O)R¹¹, S(O)2R¹¹, S(O)(OR¹¹), S(O)2(OR¹¹), S(O)2NR¹¹N¹² o



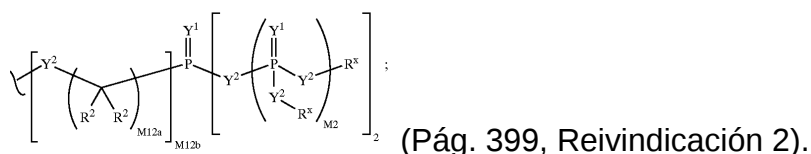
La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los inhibidores de ARN polimerasas virales de D2 consiste en que D2 no menciona un anillo heterocíclico fusionado que incluye tres nitrógenos (pirrolo[1,2-f][1,2,4-triazina]).

El efecto que logra el hecho de incorporar un sustituyente C(=O)R¹¹, C(=O)OR¹¹, C(=O)SR¹¹, S(=O)R¹¹, S(O)2R¹¹, S(O)(OR¹¹), S(O)2(OR¹¹), S(O)2NR¹¹N¹² o



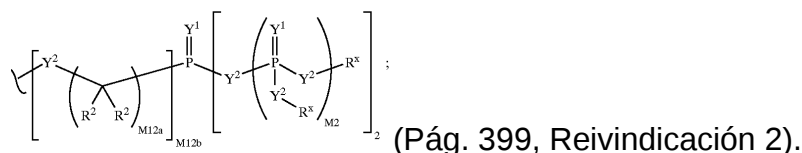
como sustituyente del análogo de nucleótido (radical R⁷) no es evidente a partir de la descripción de la invención, toda vez que los compuestos de la presente solicitud, al igual que los revelados en D1 y D2 presentan actividad biológica como potentes inhibidores de ARN polimerasas de VHC.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos de fórmula (I) divulgados en D1 introduciendo el grupo

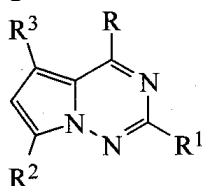


Como sustituyente (radical R7) del análogo de nucleótido divulgado en D2 para obtener compuestos con actividad biológica como inhibidor de ARN polimerasas de VHC.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el grupo



divulgado en D2 como sustituyente (R7) del análogo de nucleótido del documento



D1 (I) para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud con la expectativa razonable de obtener compuestos inhibidores de ARN polimerasas de VHC tal como lo enseña D1 y D2 . Por lo cual se considera obvia.

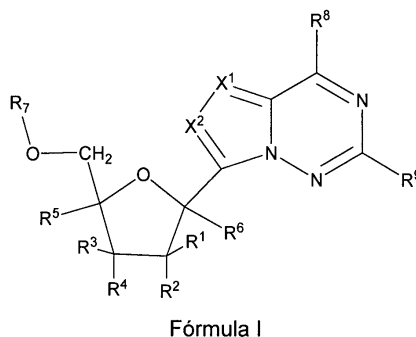
En conclusión, los compuestos de la reivindicación 1 donde X1 es C-R10 y X2 es C-R10 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

De la misma forma, las reivindicaciones dependientes 2 a 13 y 15 no aportan características adicionales que hagan inventivos dichos compuestos de la reivindicación 1.

Reivindicación 1

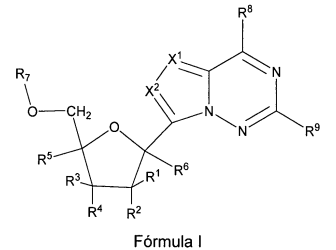
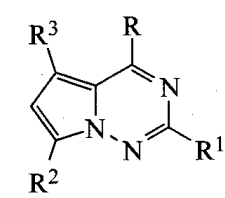
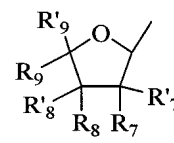
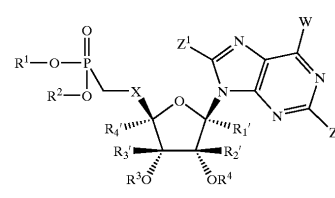
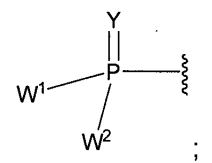
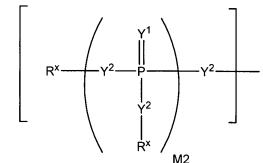
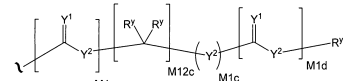
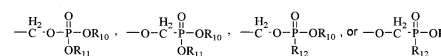
Grupo inventivo 2: Compuestos de fórmula I en donde X1 es C-R10 y X2 es N.

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I)



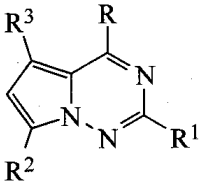
Fórmula I

caracterizado porque R1 es alquilo C1-8, carbociclilalquilo (C4-8), alquilo C1-8 sustituido, alqueno C2-8, alqueno C2-8 sustituido, alquino C2-8 o arilalquilo C1-8;

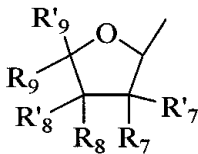
Características esenciales	D1	D3
Compuestos de fórmula (I)  Fórmula I Donde: X1 es C-R10 y X2 es N.	Compuestos de fórmula (I)  (I)  Donde R2 es	Compuestos de fórmula  Donde
R1 es alquilo C1-8, carbociclilalquilo (C4-8), alquilo C1-8 sustituido, alquenilo C2-8, alquenilo C2-8 sustituido, alquinilo C2-8 o arilalquilo C1-8; R2 es halógeno	Alquilo o F	Corresponde a OR4 donde R4 es H, fosfato, acilo o alquilo
R7 es H, C(=O)R11, C(=O)OR11, C(=O)SR11, S(=O)R11, S(O)2R11, S(O)(OR11), S(O)2(OR11), S(O)2NR11N12 o  Donde Y es O, S, NR, +N(O)(R), N(OR), +N(O)(OR) o N-NR2; W1W2 son Y3C(Ry)23Y3 donde Y3 es O, S o NR o Donde uno de W1 o W2 junto con R3 o R4 es O, S o NR y el restante W1 o W2 es de la fórmula Ia  Donde Rx es 	R9 es seleccionado de H, CH3, C2H5 o N3 y R9' es seleccionado de CH2OR14, CH2F, CH2SH, CHFOH, CF2OH, CH2-difosfato, CH2-trifosfato,  R10 y R11 son independientemente H, alquil, arilo, arilo sustituido, aciloxialquil o (CH2)n-O-(CH2)mCH3 (Pág. 24, líneas 36 a 41).	R2' es H o alquilo Corresponde a P(=O)(OR1)(OR2)

Características esenciales	D1	D3
O W1 y W2 son cada uno independientemente un grupo de la fórmula Ia		
R8 es halógeno, NR11R12, NR11OR11, NR11NR11R12, N3, NO, NO2, CHO, CN, CH(=NR11), CH(=NNHR11), CH(=NOR11), CH(OR11)2, C(=O)NR11R12, C(=S)NR11R12, C(=O)OR11, alquilo C1-8, carbociclilalquilo (C4-8), alquilo C1-8 sustituido, alquenilo C2-8, alquenilo C2-8 sustituido, alquinilo C2-8 o arilo sustituido, heteroarilo sustituido	R es seleccionado de ORa, SRa, NR3Rb, NR3NRbRc, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, COORa, CONR3Rb, NHC(=NR3)NHRb, NR3ORb, NR3NO, NHCONHR3, NR3N=NR5, NR3N=CHRb, NR3C(O)NRbRc, NRaC(S)NRbRc, NRaC(O)ORb, CH=N-OR3, NRaC(=NH)NRbRc, NRaC(O)NRbNR0Rd, O-C(O)Ra, OC(O)-OR3, entre otros.	W es H, halógeno, OR5, NR5R6, SR5, entre otros
R9 o R10 son independientemente H, halógeno, NR11R12, NR11OR11, NR11NR11R12, N3, NO, NO2, CHO, CN, CH(=NR11), CH(=NNHR11), CH(=NOR11), CH(OR11)2, C(=O)NR11R12, C(=S)NR11R12, C(=O)OR11, R11, OR11, SR11	R1 es seleccionado de H, NRaRb, Cl, F, ORa, SRa, NHCORa, NHSO2Ra, NHCONHRa, CN, alquilo, arilo, ONRaRb o NRaC(O)ORb (Pág. 6, línea 11 a Pág. 12, línea 16).	Z1 y Z2 son H, alquilo, halógeno, OR5, SR5, NR5R6 entre otros (Pág. 18, Reivindicación 1)

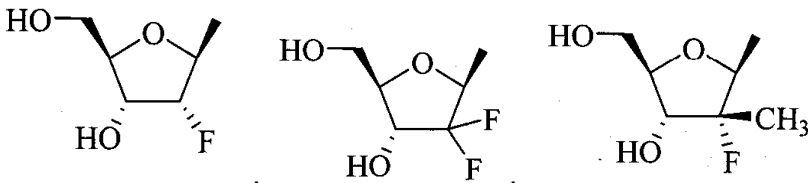
El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de fórmula I inhibidores de ARN y ADN polimerasas virales útiles en el tratamiento de VHC (Pág. 4, líneas 1 a 8)



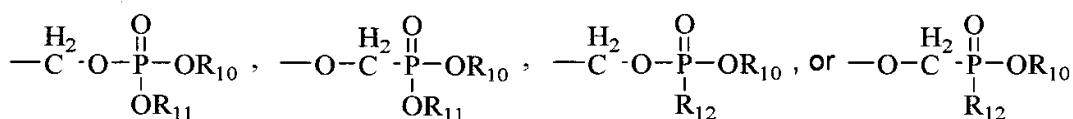
(I)



Donde R2 es el núcleo , donde ejemplos específicos incluyen (Pág. 20, línea 1 a Pág. 21, línea 5):

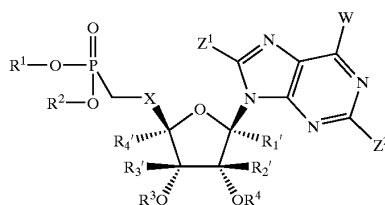


R9 es seleccionado de H, CH3, C2H5 o N3 y R9' es seleccionado de CH2OR14, CH2F, CH2SH, CHFOH, CF2OH, CH2-difosfato, CH2-trifosfato,



R10 y R11 son independientemente H, alquil, arilo, arilo sustituido, aciloxialquil o (CH₂)_n-O-(CH₂)_mCH₃ (Pág. 24, líneas 36 a 41).

Por otra parte, el documento D3 enseña compuestos inhibidores de polimerasas virales útiles en el tratamiento de VHC (Pág. 1, Párr. [0011])



Donde W es H, halógeno, OR5, NR5R6, SR5, entre otros; Z1 y Z2 son H, alquilo, halógeno, OR5, SR5, NR5R6 entre otros, R2' es H o alquilo y R4 es H, fosfato, acilo o alquilo (Pág. 18, Reivindicación 1)

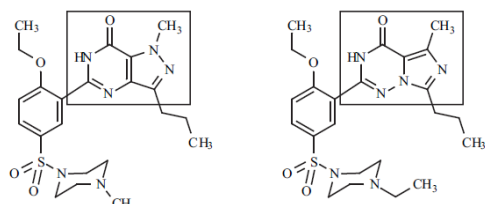
La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los inhibidores de ARN polimerasas virales de D1 consiste en que D1 no presenta un anillo imidazo[1,5-f][1,2,4-triazina] o imidazo[1,2-f][1,2,4-triazina].

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los inhibidores de polimerasas virales de D3 consiste en que D3 no menciona un grupo C(=O)R11, C(=O)OR11, C(=O)SR11, S(=O)R11, S(O)2R11, S(O)(OR11), S(O)2(OR11), S(O)2NR11N12 como radical sustituyente R7 (equivalente a R9 en D1).

El efecto que logra el hecho de presentar un anillo imidazo[1,5-f][1,2,4-triazina] o imidazo[1,2-f][1,2,4-triazina] como heterociclo del análogo de nucleótido no es evidente a partir de la descripción de la invención, toda vez que los compuestos de la presente solicitud, al igual que los revelados en D1 y D3 presentan actividad biológica como potentes inhibidores de ARN polimerasas de VHC.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos de fórmula (I) divulgados en D1 que presentan el anillo fusionado pirrolo[1,2-f][1,2,4-triazina] por un anillo imidazo[1,5-f][1,2,4-triazina] o imidazo[1,2-f][1,2,4-triazina] divulgado en D3 para obtener compuestos con actividad biológica como inhibidor de ARN polimerasas de VHC, toda vez que de acuerdo con las reglas de bioisosterismo clásicas un anillo fusionado como el divulgado en los compuestos de D3 presenta el mismo tamaño, características electrónicas y fisicoquímicas de un anillo imidazo[1,5-f][1,2,4-triazina] o imidazo[1,2-f][1,2,4-triazina] como el divulgado en los compuestos de la invención (Pág. 31, Col. 2)⁴.

⁴ Moreira, L.L., Barreiro, J.E. Current Medicinal Chemistry, 2005, 12: 23-49. Disponible en: <http://www.ff.ul.pt/FCT/PTDC/SAU-NMC/110886/2009/artigo10.pdf>



En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el grupo bioisostero imidazo[1,5-f][1,2,4-triazina] o imidazo[1,2-f][1,2,4-triazina] divulgado en D3 como anillo heterocíclico del análogo de nucleótido del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud con la expectativa razonable de obtener compuestos inhibidores de ARN polimerasas de VHC tal como lo enseña D1 y D3 . Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, los compuestos de la reivindicación 1 donde X1 es C-R10 y X2 es N no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

De la misma forma, las reivindicaciones dependientes 2 a 13 y 15 no aportan características adicionales que hagan inventivos dichos compuestos de la reivindicación 1.

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008089105	1 a 13 y 15	Nivel inventivo
D2	US2005215513	1 a 13 y 15	Nivel inventivo
D3	US2004023921	1 a 13 y 15	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 del día siguiente 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 2014-01-21

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez