

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

Señor
RIBOSCIENCE LLC
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2015/014762				
Fecha de Presentación Internacional	6 de febrero de 2015				

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	NC2016/0001536	31 de agosto de 2016
Reivindicaciones:	NC2016/0001536	31 de agosto de 2016
	NC2016/0001536	28 de febrero de 2018
Prioridad:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/936,569 Fecha: 6 de febrero de 2014	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas con número de radicado NC2016/0001536 del 28 de febrero de 2018 comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

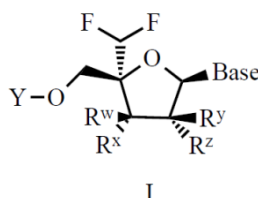
4. Objeto de la invención

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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 15 del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2016/0001536 del 28 de febrero de 2018).

Título de la solicitud: “DERIVADOS DE NUCLEÓSIDO SUSTITUIDOS CON 4'-DIFLUOROMETILO COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DE ARN DE LA INFLUENZA” (Rad. NC2016/0001536 del 31 de agosto de 2016).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de derivados de nucleósidos como inhibidores de la replicación de ARN de la influenza.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula I



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/7052, A61K 31/7072, C07H 19/04.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

5. De la solicitud de patente

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

La reivindicación 1 no es clara porque presenta incongruencia en el enunciado: “si R_w es H, R_y es H, y R_z es H, entonces R_z no sea H”. Para dar una correcta interpretación de esta reivindicación, es necesario corregir dicho enunciado.

La reivindicación 1 no es concisa, ni tiene sustento porque describe el compuesto de la solicitud en términos de géneros funcionales que además no se encuentran soportados en la descripción, cuando se refiere a que “R’ es $N(R^4)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$, $-OP(=O)(OH)OP(=O)(OH)OH$ o $-OR^3$, “R¹ es (...) haloalquilo C₁-C₇ (...) sustituido con (...) alquilo C₁-C₇, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, (...), halo, haloalquilo C₁-C₇, $-N(R^{1a})_2$, acilamino, $-SO_2N(R^{1a})_2$, $-C(=O)R^{1b}$, $-SO_2(R^{1c})$, $-NHSO_2(R^{1c})$, nitro, ciano o R¹ cada R^{1a} es independientemente H o alquilo C₁-C₇; cada R^{1b} es independientemente $-OR^{1a}$ o $-N(R^{1a})_2$; cada R^{1c} es alquilo C₁-C₇”, “cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente (...) $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$, hidroxialquilo C₁-C₇, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_pS(O)_pMe$, $-(CH_2)_nNHC(=NH)NH_2$, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-indol-4-il)metilo”, “la base es (...) heterocicloalquilo”, entre otros. Dichas descripciones abarcan una cantidad de posibilidades aún no exploradas por el solicitante, que no pueden considerarse como una generalización de los compuestos desarrollados en la presente solicitud. Se sugiere restringir la solicitud a una amplia generalización de los compuestos que fueron obtenidos o probados, es decir que se encuentran soportados en la solicitud, como los mostrados como ejemplo a continuación:

Sustituyente	Soportado en la descripción
Y	H o $P(=X)(R')(R)$
R	$O-R^1$ o $NHR^{1'}$;
R ^{1'}	$-C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$
R'	$N(R^4)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$, $-OP(=O)(OH)OP(=O)(OH)OH$ o $-OR^3$
R ¹	fenilo o naftilenilo sustituido con alcoxi C ₁ -C ₇
R ^{2a} y R ^{2b}	H, alquilo C ₁ -C ₇ , $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$, arilo y aril alquilo C ₁ -C ₇ (arilo sustituido con uno o más de hidroxilo, alquilo C ₁ -C ₇ , alcoxi C ₁ -C ₇); m es 0, 1 o 2
R ³	alquilo C ₁ -C ₇ ,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

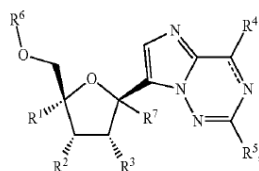
R ⁴	H, alquilo C ₁ -C ₇
R ^w , R ^y y R ^z	H, OH o F
R ^x	H, OH o F
X	O, S
Base	Uracilo, citosina, guanina y adenina (sustituídos con halógeno)

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de prioridad: 6 de febrero de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013138236	2'- Substituted Carba-Nucleoside Analogs for Antiviral Treatment	19 de septiembre de 2013
D2	WO2013096679	Substituted Nucleosides, Nucleotides and Analogs Thereof	27 de junio 2013
D3	KR20130056784	Pharmaceutical Composition for Antivirus Comprising Base, Nucleoside or Nucleotide, as Active Component	30 de mayo de 2013

El documento D1¹ divulga derivados de nucleósidos de fórmula:



, en el tratamiento de infecciones por el virus de la Influenza Humana (Abstract).

1

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20130919&CC=WO&NR=2013138236A1&KC=A1

Página 4 de 18

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

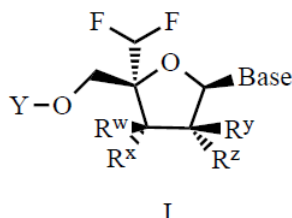
El documento D2² divulga nucleósidos, nucleótidos y análogos respectivos, en el tratamiento de una infección por un paramyxovirus o un orthomyxovirus (Abstract).

El documento D3³ divulga una composición farmacéutica antiviral que contiene al menos uno del grupo de adenina, guanina, uracilo, citosina, guanosina, uridina, citidina, adenosina difosfato y adenosina trifosfato como ingrediente activo (Reivindicación 1).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de la Fórmula I



en donde:

Y es H o P(=X)(R')(R);

R es O-R¹ o NHR^{1'};

R^{1'} es -C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³;

R' es N(R⁴)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³, -OP(=O)(OH)OP(=O)(OH)OH o -OR³;

R¹ es H, haloalquilo C₁-C₇ o arilo, en donde arilo es fenilo o naftilenilo, sustituido con uno o más de alquilo C₁-C₇, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, alcoxi C₁-C₇, halo, haloalquilo C₁-C₇, -N(R^{1a})₂, acilamino, -SO₂N(R^{1a})₂, -C(=O)R^{1b}, -SO₂(R^{1c}), -NHSO₂(R^{1c}), nitro, ciano o R^{1''};

cada R^{1a} es independientemente H o alquilo C₁-C₇;

2

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20130627&CC=WO&NR=2013096679A1&KC=A1

3

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=KR&NR=20130056784A&KC=A&FT=D&ND=3&date=20130530&DB=&locale=en_EP

Página 5 de 18

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

cada R^{1b} es independientemente $-OR^{1a}$ o $-N(R^{1a})_2$;
cada R^{1c} es alquilo C_1-C_7 ;
cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente H, alquilo C_1-C_7 , $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$, hidroxialquilo C_1-C_7 , $-CH_2SH$, $-(CH_2)_pS(O)_pMe$, $-(CH_2)_nNHC(=NH)NH_2$, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-indol-4-il)metilo, $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$, arilo y aril alquilo C_1-C_7 , en donde arilo se sustituye con uno o más de hidroxilo, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 , halo, nitro o ciano;
m es 0, 1 o 2;
n es 1, 2 o 3;
p es 1 o 2;
r es 1 o 2;
o R^{2a} es H, y R^{2b} y R^4 juntos forman $(CH_2)_n$;
cada R^3 es independientemente H, alquilo C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , fenilo o fenil alquilo C_1-C_7 , en donde fenilo y fenil alquilo C_1-C_7 se sustituyen con alcoxi C_1-C_7 ;
o R^3 y $R^{1''}$ juntos forman CH_2 ;
cada R^4 es independientemente H, alquilo C_1-C_7 ;
o R^{2b} y R^4 juntos forman $(CH_2)_3$;
 R^w , R^y y R^z son, cada uno independientemente, H, OH o F;
 R^x es H, OH o F;
o R^3 y R^x juntos forman un enlace;
o R^1 y R^x juntos forman un enlace;
X es O o S;
La base es uracilo, citosina, guanina, adenina, timina o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales se puede sustituir con uno o más de hidroxilo, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 , halo, nitro o ciano;
siempre que si R^w es H, R^y es H, y R^z es H, entonces R^z no sea H; y
siempre que la Fórmula I no sea ((2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-2-(difluorometil)-4-fluoro-3-hidroxitetrahydrofuran-2-il)metil tetrahydrogenotriphosphate; con la condición de que cuando la Base es guanina o adenina, Y no es H; o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacológico" (Radicado N° NC2016/0001536 del 28 de febrero de 2018).

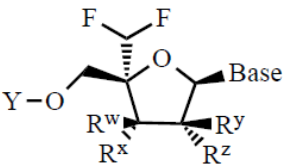
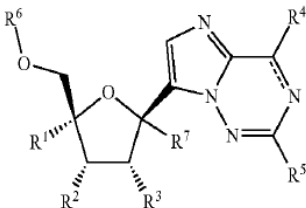
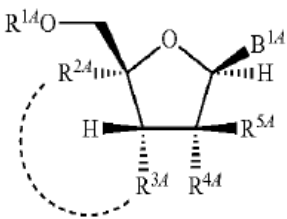
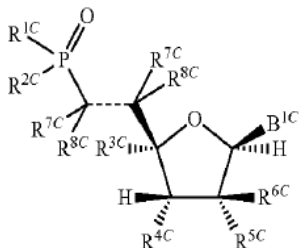
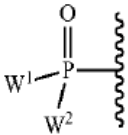
Características esenciales	D1	D2
----------------------------	----	----



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

Características esenciales	D1	D2
 (...) base es uracilo, citosina, guanina, adenina, timina o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales se puede sustituir con uno o más de hidroxilo, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halo, nitro o ciano		 (I)  (III) B^{1A} (...) (es) una base heterocíclica sustituida o (...) una base heterocíclica sutiruida con un grupo amino protector
	Reivindicación 1	Reivindicación 1
Y es H o P(=X)(R')(R)	R⁶ es H, aril, arilalquil, o 	R^{1A} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un acil (...) sustituido, un aminoácido (...) O-ligado sustituido,
	Reivindicación 1	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

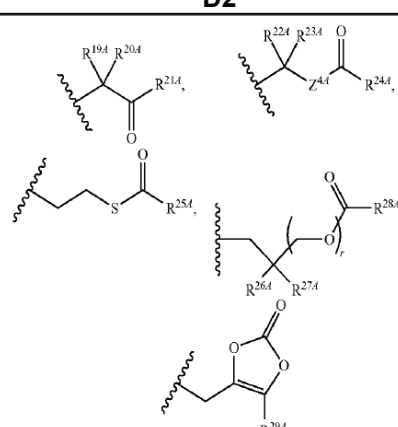
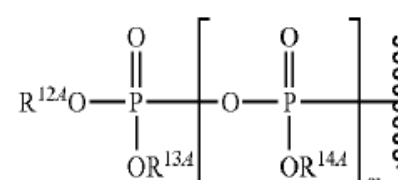
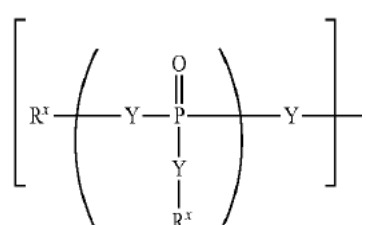
Características esenciales	D1	D2
R es O-R ¹ o NHR ^{1'}	W¹ y W² son independientemente Ole o $\left[R^1 - \left(Y - \underset{\underset{R^x}{ }}{\overset{\overset{O}{ }}{P}} - Y \right)_{M2} - Y - \right]$ donde: cada Y es independientemente un enlace u O; M2 es 0, 1 o 2 ; cada R^x es H, halógeno u OH.	$R^{6A}O - \underset{\underset{OR^{7A}}{ }}{\overset{\overset{Z^{1A}}{ }}{P}} - \text{wavy line}$ $R^{8A}O - \underset{\underset{R^{9A}}{ }}{\overset{\overset{Z^{2A}}{ }}{P}} - \text{wavy line}$ $R^{10A} - \underset{\underset{R^{11A}}{ }}{\overset{\overset{Z^{3A}}{ }}{P}} - \text{wavy line}$ y (...) R^{10A} y R^{11A} son independientemente un aminoácido opcionalmente sustituido en N o un derivado éster de aminoácido opcionalmente sustituido en N.
	Reivindicación 1	Reivindicación 1
R ^{1'} es -C(R ^{2a})(R ^{2b})C(=O)OR ³	W¹ y W² son independientemente Ole o $\left[R^1 - \left(Y - \underset{\underset{R^x}{ }}{\overset{\overset{O}{ }}{P}} - Y \right)_{M2} - Y - \right]$ donde: cada Y es independientemente un enlace u O; M2 es 0, 1 o 2 ; cada R^x es H, halógeno u OH.	R^{6A}, R^{7A}, R^{8A} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en ausente, hidrógeno, un alquil C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquenil C₃₋₆ opcionalmente sustituido, aril opcionalmente sustituido, heteroaril opcionalmente sustituido, aril (C₁₋₆ alquil) opcionalmente sustituido, un alquil *-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenil *-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido,



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11280

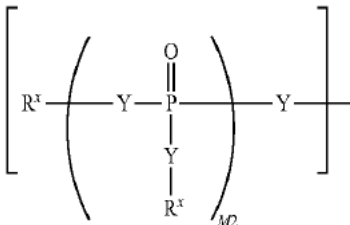
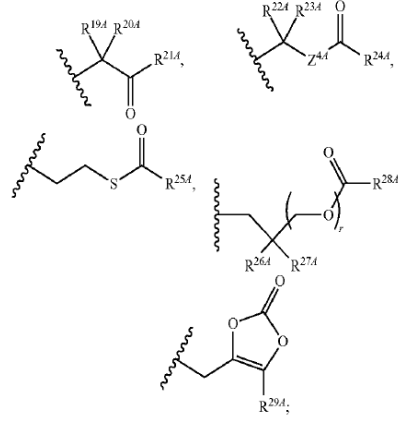
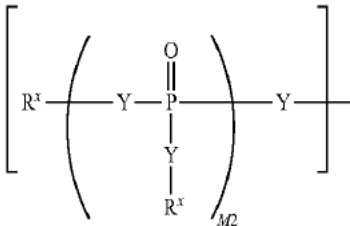
Ref. Expediente N° NC2016/0001536

Características esenciales	D1	D2
		 , o R^{6A} es 
	Reivindicación 1	Reivindicación 1
R' es N(R⁴)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³, -OP(=O)(OH)OP(=O)(OH)OH o -OR³	W¹ y W² son independientemente Ole o  donde: cada Y es independientemente un enlace u O; M2 es 0, 1 o 2 ; cada R^x es H, halógeno u OH.	R^{9A} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en un alquil C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenil C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinil C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquenil C₃₋₆ opcionalmente sustituido, NR^{30A}R^{31A}, un aminoácido opcionalmente sustituido en N y un derivado éster de un aminoácido opcionalmente sustituido en N.
	Reivindicación 1	Reivindicación 1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

Características esenciales	D1	D2
R¹ es H, haloalquilo C₁-C₇ o arilo, en donde arilo es fenilo o naftilenilo, sustituido con uno o más de alquilo C₁-C₇, alquenilo C₂-C₇, alquinilo C₂-C₇, alcoxi C₁-C₇, halo, haloalquilo C₁-C₇, -N(R^{1a})₂, acilamino, -SO₂N(R^{1a})₂, -C(=O)R^{1b}, -SO₂(R^{1c}), -NHSO₂(R^{1c}), nitro, ciano o R^{1''}	W¹ y W² son independientemente Ole o  donde: cada Y es independientemente un enlace u O; M2 es 0, 1 o 2; cada R^x es H, halógeno u OH.	R^{6A}, R^{7A}, R^{8A} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en ausente, hidrógeno, un alquil C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquenil C₃₋₆ opcionalmente sustituido, aril opcionalmente sustituido, heteroaril opcionalmente sustituido, aril (C₁₋₆ alquil) opcionalmente sustituido, un alquil *-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenil *-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido,  o R^{6A} es
Cada R^{1a} es independientemente H o alquilo C₁-C₇	Reivindicación 1	
Cada R^{1b} es independientemente -OR^{1a} o -N(R^{1a})₂		
Cada R^{1c} es alquilo C₁-C₇		
Cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente H, alquilo C₁-C₇, -(CH₂)_rN(R^{1a})₂, hidroxialquilo C₁-C₇, -CH₂SH, -(CH₂)_pS(O)_pMe, -(CH₂)_nNHC(=NH)NH₂, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-indol-4-il)metilo, -(CH₂)_mC(=O)R^{1b}, arilo y aril alquilo C₁-C₇, en donde arilo se sustituye con uno o más de hidroxilo, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halo, nitro o ciano; m es 0, 1 o 2; n es 1, 2 o 3; p es 1 o 2; r es 1 o 2; o R^{2a} es H, y R^{2b} y R⁴ juntos forman (CH₂)_n	W¹ y W² son independientemente Ole o  donde: cada Y es independientemente un enlace u O; M2 es 0, 1 o 2; cada R^x es H, halógeno u OH.	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

Características esenciales	D1	D2
	Reivindicación 1	$R^{12A}O-P(=O)(OR^{13A})-O-P(=O)(OR^{14A})-_{nH}$
Cada R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, fenilo o fenil alquilo C₁-C₇, en donde fenilo y fenil alquilo C₁-C₇ se sustituyen con alcoxi C₁-C₇; o R³ y R^{1''} juntos forman CH₂	W¹ y W² son independientemente Ole o $\left[R^x - \left(Y - P(=O)(Y) - Y \right)_{M2} - Y \right]$ donde: cada Y es independientemente un enlace u O; M2 es 0, 1 o 2 ; cada R^x es H, halógeno u OH.	
	Reivindicación 1	
Cada R⁴ es independientemente H, alquilo C₁-C₇; o R^{2b} y R⁴ juntos forman (CH₂)₃	W¹ y W² son independientemente Ole o $\left[R^x - \left(Y - P(=O)(Y) - Y \right)_{M2} - Y \right]$ donde: cada Y es independientemente un enlace u O; M2 es 0, 1 o 2 ; cada R^x es H, halógeno u OH.	

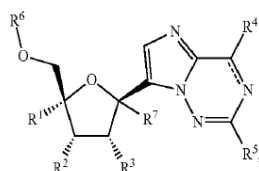
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11280

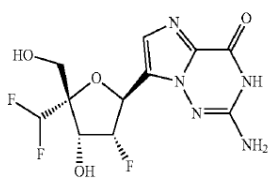
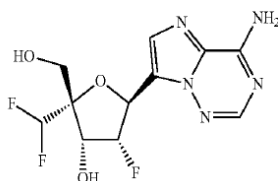
Ref. Expediente N° NC2016/0001536

Características esenciales	D1	D2
	Reivindicación 1	Reivindicación 1
R ^w , R ^y y R ^z son, cada uno independientemente, H, OH o F	R ² es OR ^a . R ^a es H, (...)	R ^{4A} es un halógeno, R ^{5A} es hidrógeno o halógeno
	Reivindicación 1	Reivindicación 1
R ^x es H, OH o F; o R ³ y R ^x juntos forman un enlace; o R ¹ y R ^x juntos forman un enlace; X es O o S	R ³ es halógeno o N ₃	R ^{4C} es seleccionado del grupo que consiste en OH, -OC(=O)R ^{11C} y un aminoaminoácido opcionalmente sustituido en O.
	Reivindicación 1	Reivindicación 1

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a los derivados de nucleósidos definidos en la reivindicación 1 porque divulga compuestos análogos de nucleósidos que presentan el núcleo:



(Reivindicación 1). Dentro de dichos análogos el documento D1 contiene compuestos 2-difluorometil sustituidos derivados de dicho núcleo, como:



(Pág. 46, párrafo [00114]). D1 también muestra evidencia de compuestos como el (2R,3R,4R,5S)-5-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidroimidazol[1,2-f][1,2,4]-triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno trifosfato con una IC₅₀ de la RNA polimerasa del virus de la influenza de 2.8 μM (Pág. 67, párrafo [00203]).

La diferencia entre los derivados de nucleósidos definidos en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D1, consiste en que en la solicitud los compuestos presentan en la posición 5 del heterociclo de tetrahidrofurano una base como uracilo, citosina, guanina, adenina o timina.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

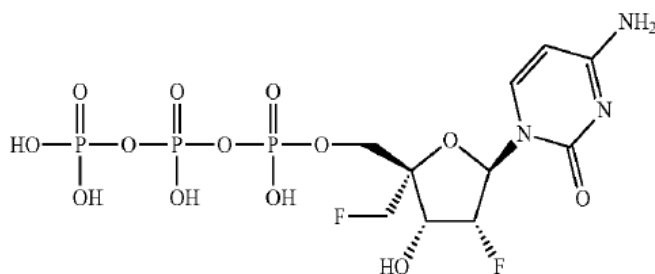
Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

No se logra algún efecto por la inclusión de dicha base en la posición 5 del anillo de 2, 3, 4, 5 tetrahidrofurano sustituido de la solicitud, toda vez que los compuestos de la solicitud presentaron actividad de IC_{50} de la polimerasa de la influenza de $<10\mu M$ a $>100\mu M$, en comparación con el compuesto divulgado en D1 cuya IC_{50} fue de $2.8\mu M$.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener alternativas a los análogos de nucleósidos divulgados en D1 en el tratamiento de infecciones por el virus de la influenza.

Sin embargo, el documento D2 que se refiere a nucleósidos y análogos respectivos; divulga que el anillo de tetrahidrofurano contenga en la posición 5, bases nitrogenadas como citosina, guanina, timina, uridina, adenina o heterociclos, como el presentado a continuación con actividad antiviral de $EC_{50} <2\mu M$ (Pág. 244, Tabla 6, compuesto 56c):



56c

(Pág. 177, Tabla 3)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia sustituiría el heterociclo de la posición 5 del compuesto divulgado en D1 por una base nitrogenada o heterociclo divulgados en D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los derivados de nucleósidos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Además, otras invenciones como la divulgada en D3, que anteceden en el campo técnico a la presente solicitud, han revelado el ampliamente conocido efecto antiviral de bases nitrogenadas, nucleósidos o nucleótidos como adenina, guanina, uracilo o

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

citosa contra el virus de la influenza (Párrafo [0007]). Por ejemplo, D3 muestra evidencia de que la adenosina inhibe la proliferación del virus de la influenza a una concentración de 100µg/mL, de forma similar que el activo anti-influenza Tamiflu (Ejemplos 6 y 7, Figuras 14 y 15).

8. Conclusión

Las reivindicaciones 1 a 15 son afectadas por Nivel Inventivo de acuerdo a lo mostrado en el numeral 7 de este Oficio.

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013138236	1 a 15	Nivel Inventivo
D2	WO2013096679	1 a 15	Nivel Inventivo
D3	KR20130056784	1 a 15	Nivel Inventivo

9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Respecto al estudio de Nivel Inventivo expuesto en el Oficio N°14825, el señor solicitante esgrime que las enseñanzas de los documentos **WO2013138236 (D1)** y **WO2013096679 (D2)**, a “solos o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia los compuestos reclamados, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado”.

Se aclara que tal y como se argumenta en el Examen de Patentabilidad del Título 7 del presente Oficio, D1 y D2 afectan el Nivel Inventivo de la solicitud aquí abordada.

Argumentos con respecto a D1

El solicitante argumenta “que los compuestos reclamados en D1 presentan varias diferencias con respecto a los compuestos reclamados en la presente solicitud”. Estas diferencias que son aludidas mencionan que “los compuestos de D1 requiere(n) en la posición 2' de la ribosa un grupo halógeno o N₃, de tal manera que no podría encontrarse H u OH en dicha posición como en los compuestos de la presente solicitud”; “que los compuestos reclamados requieren que en la posición 4' de la ribosa

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

se encuentre el grupo CHF₂ pero los compuestos del documento D1 no tienen esta sustitución (...) a pesar que dentro de la amplia gama de posibles sustituyentes en 4' de la estructura Markush reclamada en D1 pueda tener CHF₂, dicho documento no llevaría a la persona normalmente versada en la materia a usar el CHF₂ en la posición 4' ya que los compuestos presentados en la tabla de actividad del documento D1, es decir compuesto 6, 7, 10, 12, 18 y 19, no poseen dicho grupo en 4'."; "que los compuestos del documento D1 son todos derivados de purina, y los compuestos de la presente solicitud no se limita(n) solo a ellos si(-)no (que) puede(n) existir gran variedad de núcleos, y aquellos compuestos que tienen en el sustituyente Base un derivado de purina no están unidos a ésta por un carbono sino a través de un nitrógeno" y finalmente "que los compuestos de D1 no poseen como condición la sustitución en 4' por CHF₂, pues dicho grupo funcional no se encuentra en los compuestos que presenta(n) actividad en D1, y además presentan un sustituyente diferente en 2'."

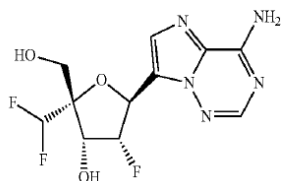
Se aclara que a la luz de la evaluación del efecto técnico, las diferencias aludidas en el párrafo anterior para la presente solicitud, no demuestran tal. De esta forma se reitera que mientras los compuestos de la solicitud presentaron actividad de IC₅₀ de la polimerasa de la influenza de <10µM a >100µM, el compuesto 8 divulgado en D1 tuvo una IC₅₀ de 2.8 µM (Pág. 67, párrafo [00203]). Análogamente, cabe mencionar que D1 no sólo efectúa el desarrollo del efecto técnico sobre una forma del virus de la influenza, sino tanto en influenza A como en influenza B (Pág. 68. Párrafo [00206]). Por otro lado, es de resaltar que la solicitud tampoco demuestra siquiera la pérdida del efecto técnico que se atribuiría a la falta de los grupos -OH en 2', -CHF₂ en 4', o de los diferentes núcleos habidos en lugar de la purina divulgada en D1. Así, se enfatiza que D1 es el estado de la técnica más cercano, al divulgar derivados de nucleósidos en el tratamiento de infecciones por el virus de la influenza Humana, con actividad sobre la polimerasa de ARN de este virus.

Con respecto al argumento del solicitante en el que menciona que "a pesar que dentro de la amplia gama de posibles sustituyentes en 4' de la estructura Markush reclamada en D1 pueda tener CHF₂, dicho documento no llevaría a la persona normalmente versada en la materia a usar el CHF₂ en la posición 4' ya que los compuestos presentados en la tabla de actividad del documento D1, es decir compuesto 6, 7, 10, 12, 18 y 19, no poseen dicho grupo en 4'.". Se aclara que D1 abarca compuestos como

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536



(Pág. 46, párrafo [00114]), donde el grupo -CHF_2 en 4' se encuentra claramente sugerido, así como otros compuestos; que de forma general presentaron actividad contra el virus de la Influenza A y de la Influenza B, con valores de EC_{50} entre $0.9\mu\text{M}$ y $>200\mu\text{M}$ (Pág. 68. Párrafo [00206]). Por otro lado, los compuestos de la solicitud no demostraron tener mayor actividad contra el virus de la Influenza en comparación con los divulgados en D1; de manera que los elementos específicos, como el grupo -CHF_2 en 4', no otorgaron alguna ventaja inesperada para la persona normalmente versada en la materia.

Argumentos con respecto a D2

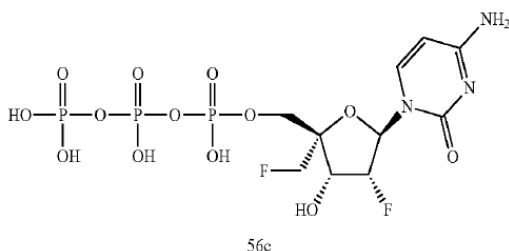
El solicitante argumenta que " *el documento D2 no presenta resultados del ensayo de la polimerasa de la influenza, solamente la metodología para aplicarlo, en cambio si presenta ensayos sobre el virus de la influenza en donde el compuesto más activo (25a) con un EC_{50} menor de $20\mu\text{M}$ posee una sustitución de un grupo vinil en la posición 4' de la ribosa (circulo morado), además que ninguno de los compuestos presentes en dicho documento poseen la sustitución CHF_2 en la posición 4', ni siquiera de manera general en la estructura Markush reivindicada en D2* ".

Se aclara que el documento D2 divulga compuestos que contienen el anillo de tetrahidrofurano sustituido en la posición 5 con bases nitrogenadas como citosina, guanina, timina, uridina, adenina o heterociclos; como el presentado a continuación, que presenta **actividad antiviral sobre la polimerasa de ARN del virus de la influenza** con valor de EC_{50} de $<2\mu\text{M}$ (Pág. 244, Tabla 6, compuesto 56c).

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11280

Ref. Expediente N° NC2016/0001536



(Pág. 177, Tabla 3).

De forma general, los compuestos divulgados en D2, que son nucleósidos y nucleótidos sustituidos y sus análogos, presentaron actividades sobre la polimerasa atrás citada, con valores entre $<2\mu\text{M}$ y $<50\mu\text{M}$. Dado que como se argumentó atrás, los compuestos de la solicitud no demostraron tener mayor actividad en comparación con los divulgados en D1 y D2; los elementos específicos como el grupo $-\text{CHF}_2$ en 4', no otorgaron alguna ventaja inesperada para la persona normalmente versada en la materia.

En consecuencia, se reitera que la persona del oficio normalmente versada en la materia sustituiría el heterociclo de la posición 5 del compuesto divulgado en D1 por una base nitrogenada o heterociclo divulgados en D2 para llegar así al objeto de las reivindicaciones de la solicitud con número de radicado NC2016/0001536 del 28 de febrero de 2018; por lo cual se consideran obvias.

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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11280

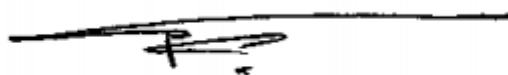
Ref. Expediente N° NC2016/0001536

éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: Katherine Manrique Perico
Revisado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA