

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2315 de 8 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

Señor(a)
RIBOSCIENCE LLC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“DERIVADOS DE NUCLEÓSIDO SUSTITUIDOS CON 4’-DIFLUOROMETILO COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DE ARN DE LA INFLUENZA”.***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2015/014762.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de febrero de 2015.

PRIORIDAD: US 61/936,569 6 de febrero de 2014.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

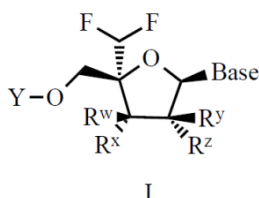
Se aceptan las modificaciones radicadas el 17 de diciembre de 2019, bajo el número NC2016/0001536, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 15 del radicado N° NC2016/0001536 del 17 de diciembre de 2019.

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



3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 6 de febrero de 2014, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación

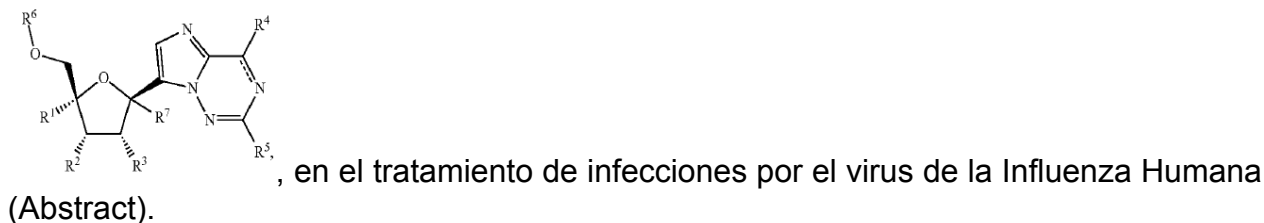
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2315 de 8 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

D1	WO2013138236	2'- Substituted Carba-Nucleoside Analogs for Antiviral Treatment	19 de septiembre de 2013
----	--------------	--	--------------------------

El documento D1¹ divulga derivados de nucleósidos de fórmula:

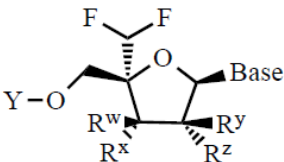
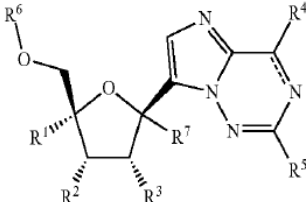
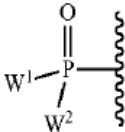


4. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

4.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un compuesto de la Fórmula I (...)*” (Radicado N° NC2016/0001536 del 17 de diciembre de 2019).

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

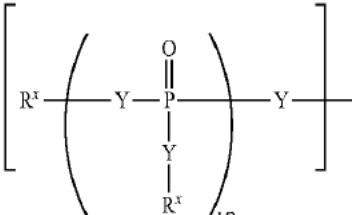
Características esenciales	D1
 (...)La base es uracilo, citosina, guanina, o adenina, cada una de las cuales se puede sustituir con uno o más halo	 (Reivindicación 1)
Y es H o P(=X)(R')(R)	R⁶ es H, aril, arilalquil, o  (Reivindicación 1)
R es O-R ¹ o NHR ^{1'}	W ¹ y W ² son independientemente Ole o
R ^{1'} es -C(R ^{2a})(R ^{2b})C(=O)OR ³	
R ³ es N(R ⁴)C(R ^{2a})(R ^{2b})C(=O)OR ³ , OP(=O)(OH)OP(=O)(OH)OH o -OR ³	
R ¹ es H, fenilo o naftenilo, sustituido con uno o más de alcoxi C ₁ -C ₇ , o R ^{1''}	
cada R ^{1a} es independientemente H o alquilo C ₁ -C ₇	
cada R ^{1b} es independientemente -OR ^{1a} o -N(R ^{1a}) ₂ ;	

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2013138236A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20130919&DB=&locale=en_EP

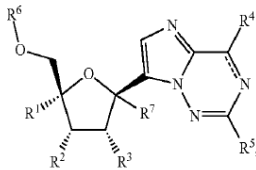
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2315 de 8 de mayo de 2019

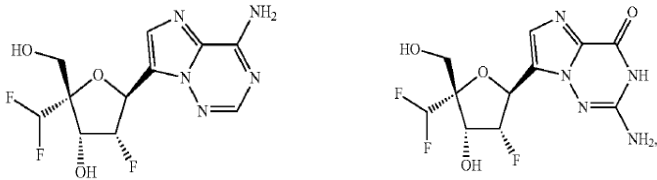
Ref. Expediente N° NC2016/0001536

cada R^{1c} es alquilo C₁-C₇	 donde: cada Y es independientemente un enlace u O; M2 es 0, 1 o 2; cada R^x es H, halógeno u OH.
cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente H, alquilo C₁-C₇, -(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, o alcoxi C₁-C₇; m es 0, 1 o 2; o R^{2a} es H, y R^{2b} y R⁴ juntos forman (CH₂)_n	
cada R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₇, o fenilo, en donde fenilo se sustituye con alcoxi C₁-C₇; o R³ y R^{1''} juntos forman CH₂	
cada R⁴ es independientemente H, alquilo C₁-C₇	
R^w, R^y y R^z son, cada uno independientemente, H, OH o F	R² es OR^a. R^a es H, (...) (Reivindicación 1)
R^x es H, OH o F; o R¹ y R^x juntos forman un enlace; X es O o S;	R³ es halógeno o N₃ (Reivindicación 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida 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 una estructura química diferente, teniendo en la posición 5 del heterociclo de tetrahidrofurano una base como uracilo, citosina, guanina o adenina, así como una sustitución en 4' con -CHF₂.

No se logra algún efecto por tener una estructura química diferente, toda vez que los compuestos de la solicitud presentaron actividad de IC₅₀ de la polimerasa de la influenza de <10μM a >100μM, en comparación con el compuesto divulgado en D1 cuya IC₅₀ fue de 2.8 μM.

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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2315 de 8 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

Sin embargo, el mismo documento D1 se refiere a nucleósidos que inhiben la ARN polimerasa del virus de la Influenza con mejor actividad que los divulgados en la solicitud, así por ejemplo el compuesto 10 de D1 tiene una EC_{50} de 0.9 μM en la inhibición de la ARN polimerasa de la Influenza A y de la B (pág. 68, párrafo [00206]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a modificar los nucleósidos del documento D1 a cualquier alternativa estructural, incluyendo un grupo difluorometilo en la posición 2 del tetrahidrofurano (4' de los compuestos de la solicitud), o cualquier base nitrogenada en la posición 5 de este anillo (1' de los compuestos de la solicitud), para así llegar al objeto de la reivindicación 1. 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 al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013138236	1 a 15	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que “(...) si bien es cierto que dicho documento (D1) enseña dos compuestos con un grupo 4'-difluorometilo, estos compuestos son proféticos, por lo que no fueron realmente sintetizados y por tanto, su actividad antiviral no ha sido probada. De hecho, el documento D1 solo enseña la preparación de compuestos sin sustitución en la posición 4', tal como se aprecia en los ejemplos del documento citado, en donde se sintetizó y se probó la actividad in vivo de solamente seis compuestos, de los cuales ninguno presentaba una sustitución en la posición 4', y mucho menos una sustitución con el grupo $-CHF_2$, como en la presente invención. (...) los compuestos que presentan una actividad antiviral destacable, como el compuesto 10 (EC_{50} de 0,9 μM) y el compuesto 8 (EC_{50} de 2,8 μM) citado por la examinadora, no presentan una sustitución en dicha posición, por lo que la persona versada en la materia no esperaría que, al incluir el grupo $-CHF_2$ en la posición 4' del tetrahidrofurano se lograra una actividad tan buena, así como tampoco que con dicho grupo se conservara la actividad inhibitoria de la ARN polimerasa de la influenza. (...) la persona versada en la materia sabría que los sitios reactivos de los nucleótidos son la posición 3' y 5', por lo tanto, no tendría realmente una motivación a priori de sustituir la posición 4' con el grupo $-CHF_2$ para con esto obtener compuestos inhibidores de la ARN polimerasa de la influenza con una actividad como la divulgada por la presente solicitud. Por lo tanto y con el objetivo de llegar a la materia reclamada por la presente solicitud, la persona versada en la materia no solamente requeriría encontrar motivación para incluir bases nitrogenadas en la posición 5', tal como lo afirma la examinadora, sino que también requeriría la motivación adecuada para incluir el grupo $-CHF_2$ en la posición 4'.”

Se aclara que el documento D1 divulga compuestos de la misma categoría que los de la solicitud, derivados de nucleósidos con actividad inhibidora de la ARN polimerasa del

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

Oficio N° 2315 de 8 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

virus de la Influenza. D1 destaca los compuestos que presentan mejor actividad mostrando sus EC_{50} , pero en su totalidad las diferentes estructuras reveladas en D1 son divulgadas como inhibidores de la ARN polimerasa, incluso los compuestos sustituidos con $-CHF_2$ en la posición 2 del tetrahidrofurano (4' en los compuestos de la solicitud).

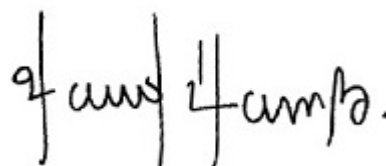
D1 además revela que no son precisamente los compuestos que presentan esta sustitución los que son más activos como inhibidores de la ARN polimerasa del virus de la Influenza. De forma consistente con D1, las IC_{50} de los compuestos de la solicitud (todos con dicha sustitución), al tampoco demostrar que sean mejor que las de los compuestos de D1, muestran que la sustitución en 4' con $-CHF_2$ o la inclusión de bases nitrogenadas en la posición 5' son una selección entre alternativas igualmente probables que no producen un efecto técnico nuevo ni sorprendente.

La actividad de los compuestos de la solicitud por la sustitución en 4' con $-CHF_2$ o la inclusión de bases nitrogenadas en la posición 5', tampoco sería un caso de superación del prejuicio técnico, ya que la solicitud tampoco demuestra que haya superioridad o una mejor forma de resolver el problema técnico con dichas sustitución o inclusión en comparación con compuestos que no presenten estas modificaciones. De forma que las alternativas divulgadas en la solicitud, a la luz de las enseñanzas de D1 no son inventivas.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



**MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2315 de 8 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2016/0001536		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No. (Eliminar toda la fila para solicitudes nacionales) PCT/US2015/014762		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 06/02/2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 06/02/214				Prioridad X		Presentación			
Solicitante RIBOSCIENCE LLC									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 15
Palabras clave utilizadas	rna and inhibit* and (influenza or orthomyxoviridae) rna polymerase and inhibit* and (influenza or orthomyxoviridae) fluoro and antiviral (nucleotide or nucleoside) and (influenza or orthomyxoviridae) and antiviral
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/7052, A61K 31/7072, C07H 19/04

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	12050579	31/08/2012	Ninguna	-	A
	05123296	28/04/2006	Ninguna	-	A
ISA/US	US 5192749	09/03/1993	Ninguna	-	A
	US 20130243725 (WO2013138236)	19/09/2013	1 a 15	Reivindicación 1	X
	US20100003213	07/01/2010	Ninguna	-	A
	US20030087873	08/05/2003	Ninguna	-	A
EPO	US2013243725 (WO2013138236)	19/09/2013	1 a 15	-	X
Patbase	US2013165400	27/06/2013	Ninguna	-	A
	US2013243725 (WO2013138236)	19/09/2013	1 a 15	Reivindicación 1	X
	US2012107274	03/05/2012	Ninguna	-	A

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2315 de 8 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001536

Epoquenet	US2013243725 (WO2013138236)	19/09/2013	1 a 15	Reivindicación 1	X
	US2012107274	03/05/2012	Ninguna	-	A
	KR20130056784	30/05/2013	Ninguna	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: 15/04/2019					
Examinador: Katherine Manrique Perico					