

Señora

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.-**GILEAD SCIENCES, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"DERIVADOS DE PIRROLO[1,2-B]PIRIDAZINA".-Clase C07D 487/04.-Expediente número NC2021/0000153.**

1. Se refiere al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 30 de enero del 2023.

2. Así, y con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **1290** en relación con el título, y nivel inventivo de la presente solicitud, se pide su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales, no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO

Primeramente, el Examinador asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y en el capítulo reivindicatorio.

En este sentido y siguiendo la sugerencia del Examinador, se modifica el título de la solicitud como se muestra a continuación:

"COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRIMIDIN PIRROLO [1,2-B] PIRIDAZINA COMO INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA-1 ASOCIADA A LA QUINASA-4 (IRAK4)"

Considerando que este nuevo título refleja claramente el objeto de la invención, esta objeción se considera superada.

4. Nivel inventivo

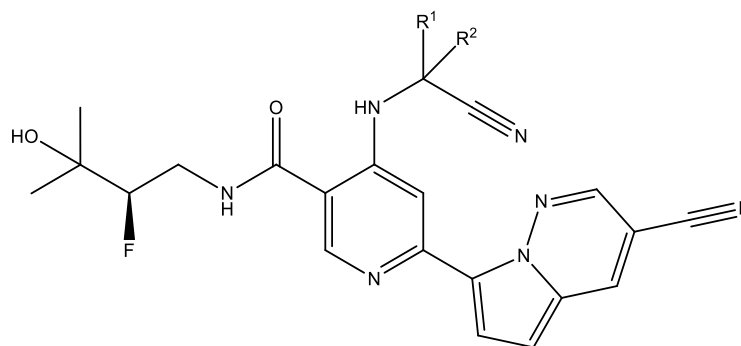
El Examinador asegura que las **reivindicaciones 1 a 6, 17 a 19, 21 y 22** actualmente presentadas carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento **D1** "HETEROARYL SUBSTITUTED AMINOPYRIDINE COMPOUNDS" (WO2016210036), que divulga compuestos moduladores de IRAK4.

Según el Examinador, la diferencia entre el compuesto definido entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en la sustitución del grupo ciano que se encuentra en el carbono que tiene los radicales R1 y R2, sin embargo, esta diferencia no proporciona ningún efecto técnico adicional al ya conocido en D1.

Por lo tanto, el Examinador concluye que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir alguna una modificación en las moléculas del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, sin que exista un efecto técnico sobre las moléculas del estado de la técnica, por lo cual se considera obvia.

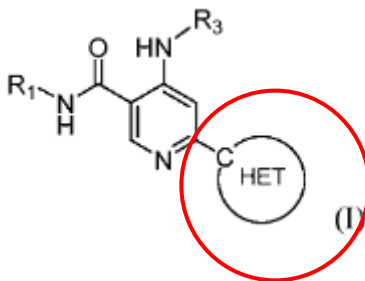
En este aspecto, contrario a lo argumentado por el Examinador, el documento **D1** no enseñan, ni sugieren, ni anticipan los compuestos derivados de pirrolo[1,2-B]piridazina con actividad inhibitoria de IRAK4, tal como se divulgan en el actual capítulo reivindicatorio.

En primer lugar, se señala que la presente invención tiene como objeto los compuestos de fórmula II, derivados de pirrolo[1,2-B]piridazina, con la estructura química:



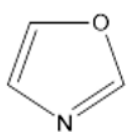
en donde los radicales R¹ y R² se encuentran debidamente definidos por grupos funcionales específicos. Además, divulga compuestos adicionales con configuración estereoquímica particular y la composición farmacéutica que los comprende.

En segundo lugar, el documento D1 revela los compuestos de Fórmula (I)

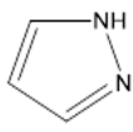


Fórmula I de D1

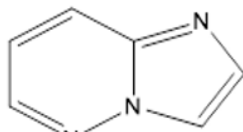
De acuerdo con la descripción de D1 (página 5, líneas 19 a 24), dichos compuestos comprenden un "núcleo" común llamado HET (*ver círculo rojo*), el cual es seleccionado entre:



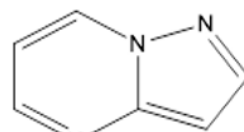
Oxazol



Pirazol

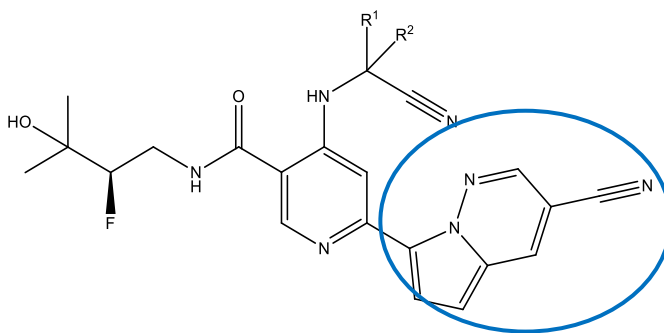


Imidazo[1,2-b]piridazina



Pirazolo[1,5-a]pirimidina

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidentemente que ninguno de estos heteroarilos (*que definen el núcleo HET*) está presente en los compuestos de la presente invención, lo cuales tienen un núcleo común derivado de **pirrolo**[1,2-b]piridazinilo (*Ver círculo azul*).



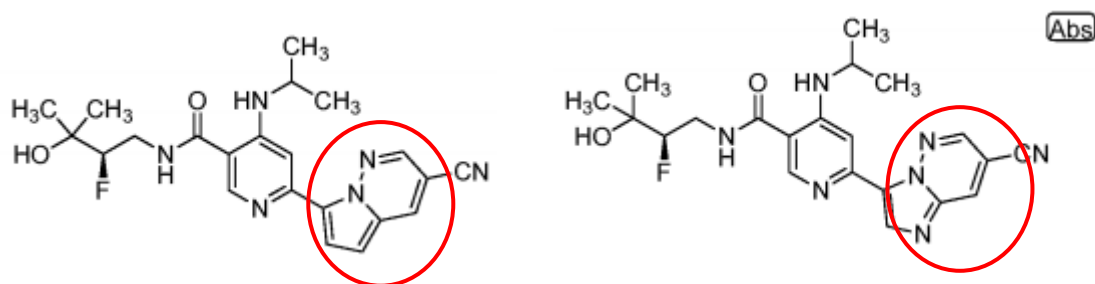
Fórmula II de la presente Invención

En consecuencia, no se puede suponer que un núcleo heterocíclico diferente al núcleo expuesto en D1 se comporte de la misma manera, por lo tanto, al no haber surgencia alguna en el documento citado, su sustitución no sería una actividad rutinaria ni evidente para una persona versada en la materia.

Por otra parte, cabe señalar que el documento D1 enseña un único ejemplo en el cual el compuesto tiene específicamente el núcleo (*pirrolo*[1,2-b]piridazinilo), y dicho ejemplo, tal como lo señala el examinador, es el *Ejemplo 193*. Sin embargo, la estructura del ejemplo 193 no encaja dentro del género de

la invención del arte previo, ya que su núcleo no está habilitado o “recomendado” por D1, pues en sus divulgaciones no se muestra cómo sintetizar tal núcleo, ni se revela alguna fuente comercial para obtenerlo.

De hecho, al comparar el *Ejemplo 193* con el *Ejemplo 145* de D1 que tiene el mismo patrón de sustitución que el *Ejemplo 193* pero tiene el núcleo central característico de D1, se observa que el *Ejemplo 193* no es espectacular o sorprendente, ya que el *Ejemplo 193* tiene menores valores de CI_{50} de IRAK4 y CE_{50} de sangre total:



Compuesto 193 de D1 Compuesto 45 de D1

Los siguientes son los datos biológicos de la Tabla 11 (págs. 222 y 223) de D1 que comparan la actividad de los compuestos de los Ejemplos 145 y 193:

Ejemplo	CI_{50} de IRAK4 (μM)	CE_{50} de Sangre Completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
145	0,002	0,24	123
193	0,004	0,26	-

A partir de los datos biológicos mostrados en D1 se puede determinar que, con el cambio en el núcleo, el *Ejemplo 193* es la mitad de potente contra IRAK4 que el *Ejemplo 145* (0,002 frente a 0,004), y además, tiene también una potencia de sangre completa menor. Esta enseñanza motivaría y enseñaría a una persona versada en la materia a **no probar** el núcleo del Ejemplo 193, ya que la potencia fue menor al usarlo.

Asimismo, no hay datos de caracterización para la permeabilidad de Caco-2 para el *Ejemplo 193*. Por lo tanto, **no hay razón para que un experto en la técnica seleccione el Ejemplo 193 como punto de partida**, ya que los únicos datos de caracterización presentes en la referencia son inferiores al compuesto con un núcleo de pirazolilo[1,2-b]piridazina (*que es lo más cercano en términos de patrones de sustitución en la estructura química*).

En tercer lugar, se resalta que la descripción de la presente solicitud compara el compuesto de referencia (*Ejemplo 193 que no está habilitado en ninguna parte de D1*) con los compuestos de la invención. En donde la Tabla 3 (página 77) enseña que el compuesto de referencia (*Ejemplo 193 de D1*) es **inaceptablemente tóxico y no se desarrollaría como producto farmacéutico**, pues el riesgo de arritmia cardíaca es demasiado alto para ser usado en algún tratamiento como los divulgados en la presente invención.

Respecto a lo anterior, cabe aclarar que los **compuestos 2, 3, y 4** son los únicos ejemplos que estarían cubiertos por el alcance del capítulo reivindicatorio actualmente presentado. Por lo tanto, al analizar los datos presentados en la Tabla 3, se observa que los compuestos reivindicados tienen un mayor valor de hERG IC₅₀ (>10 uM) frente al compuesto de referencia. Por consiguiente, **los compuestos actualmente reivindicados no comparten la toxicidad de hERG y divulgan una mejora sobre el compuesto de D1 (ejemplo 193) y una actividad inventiva.**

Igualmente, se aclara que el documento D1 no muestra ningún indicio de que el compuesto del Ejemplo 193 pueda hacerse menos tóxico que los compuestos reivindicados en esta solicitud.

En otras palabras, se afirma que si la persona versada en la materia, enfrentada al problema de proveer inhibidores de IRAK4 y tomara como punto de partida el documento citado por el Examinador, de ninguna manera obtendría los particulares compuestos con un núcleo de pirrolo[1,2-b]piridazinilo, que se proporcionan en la presente solicitud.

Considerando los argumentos anteriormente expuestos, los compuestos reivindicados son inventivos a la luz de las enseñanzas del documento citado D1 y la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. CONCLUSIÓN

Para finalizar, se indica que el capítulo reivindicatorio es completamente claro, conciso y está soportado en las enseñanzas de la descripción. Asimismo,

dichas reivindicaciones se refieren íntegramente a materia susceptible de ser patentada.

Además, el capítulo reivindicatorio es novedoso, inventivo y tiene aplicación industrial, cumpliendo así con todos los requisitos de la Decisión 486/2000. En consecuencia, se solicita que se conceda el derecho de patente a la presente solicitud.

6. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. **1290**, se solicita amablemente se notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

7. En vista de lo anterior, se solicita a usted estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señora Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**