

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13524 de 20 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002630

Señores
RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPUESTOS INHIBIDORES DE RIP1 Y MÉTODOS PARA HACER Y UTILIZAR LOS MISMOS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/049487.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 04 de septiembre de 2020.

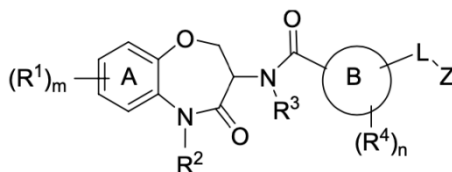
PRIORIDADES: US, 62/897,223, 06 de septiembre de 2019.
US, 62/932,404, 07 de noviembre de 2019.
US, 63/001,016, 27 de marzo de 2020.
US, 63/004,319, 02 de abril de 2020.
US, 63/004,290, 02 de abril de 2020.
US, 63/004,301, 02 de abril de 2020.

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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar nuevos compuestos capaces de inhibir la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor de interacción con proteína de la muerte 1 (RIP1), la cual está implicada en procesos inflamatorios, inmunitarios y de muerte celular programada (necroptosis). Estos procesos se asocian con diversas enfermedades inflamatorias, autoinmunes, proliferativas y trastornos inmunorreguladores, para las cuales las terapias actuales presentan limitaciones en eficacia y especificidad.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio propone compuestos de fórmula general I y sus N-óxidos, solvatos, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, así como composiciones farmacéuticas que los contienen.



Fórmula I

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 04 de marzo de 2022 bajo el radicado N° NC2022/0002630.

Oficio N° 13524 de 20 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002630

3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 35 y 37 a 43 no es patentable, toda vez que, las reivindicaciones reclaman *“Un método, que comprende administrar a un sujeto un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32 (...)”* o *“Un método para tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto (...)”* (Reiv. 35 y 37). Por otro lado, se reclama *“Un método, que comprende: proporcionar un compuesto, o una composición que comprende el compuesto (...) administrar el compuesto o composición a un sujeto que tiene una enfermedad que implica inflamación, necroptosis o ambas”* (Reiv. 38 a 43).

4. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia la reivindicación 36 no se considera patentable, teniendo en cuenta que aunque el preámbulo reclama *“Un método”*, este se está caracterizando únicamente por su uso. Lo anterior debido a que la característica técnica de la reivindicación se limita a describir la acción de *“(...) poner en contacto una proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIPK1) con un compuesto (...)”* según las reivindicaciones anteriores, sin especificar etapas técnicas adicionales que permitan considerar el objeto como un verdadero procedimiento. En tal sentido, lo reivindicado constituye en realidad un uso del compuesto para un fin determinado, y no un método técnico con pasos definidos, por lo que no cumple con la naturaleza de invención de procedimiento.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: **“COMPUESTOS DERIVADOS DE N-(4-OXO-2,3,4,5-TETRAHIDROBENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3-IL)ACETAMIDA Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN COMO INHIBIDORES DE RIP1”**.

Oficio N° 13524 de 20 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002630

5.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 a 3, 6, 9 y 11 no son concisas porque las definiciones de los radicales Z, R¹, R², R³, R⁶ y R^{a-f} incluyen un número excesivamente amplio de alternativas y posibles sustituyentes, lo que impide determinar con precisión el alcance de la protección solicitada. En particular, el número de posibilidades asignadas a cada radical es demasiado extenso y, en muchos casos, no se definen de manera concreta aspectos esenciales, como la naturaleza y el tipo de heteroátomos, el número de átomos del ciclo, o las características estructurales de grupos como "heterociclilo", "arilo", "cicloalifático", "alifático C₁₋₁₀", "haloalifático C₁₋₁₀", "heteroalifático C₁₋₁₀", "arilo C₅₋₁₀", "cicloalifático C₃₋₆", "heterocicloalifático C₃₋₆", etc. Esta amplitud genera un sinnúmero de variantes, muchas de las cuales no se encuentran suficientemente sustentadas en la descripción. Se sugiere, por lo tanto, agrupar y limitar las alternativas de cada radical a un rango razonable de generalización, garantizando que todas las opciones estén debidamente soportadas en la memoria descriptiva y que el alcance de las reivindicaciones pueda ser determinado con claridad.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 21 a 23 no se encuentran suficientemente soportadas en la descripción. Debido a que definen que el sustituyente R¹ puede comprender restos derivados de aminoácidos, incluyendo un listado de aminoácidos de origen natural. Sin embargo, en la descripción de la solicitud no se encuentra ningún ejemplo, ensayo o dato experimental que ilustre o respalde el uso de dichos aminoácidos dentro de los compuestos reivindicados. Por lo tanto, se sugiere definir los radicales haciendo una generalización razonable las opciones que estén debidamente soportadas en la memoria descriptiva.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 30 a 32 no son concisas, porque se observa que dichas reivindicaciones son formalmente redactadas como independientes, sin embargo, su contenido técnico no difiere sustancialmente del de la reivindicación 1, y no introducen una categoría diferente de invención frente a la reivindicación principal. Por tanto, se considera que estas reivindicaciones deberían ser dependientes de la reivindicación 1, y presentadas de forma concisa. Se sugiere reorganizar las reivindicaciones 30 a 32 como reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1 o, reclamar únicamente las características preferentes del grupo inventivo de la reivindicación 1, en reivindicaciones dependientes de esta.

Esta oficina informa que, la reivindicación 32 no es clara porque el preámbulo de esta es confuso cuando reclama que, "A compuesto, que tiene una fórmula (...)". Se sugiere dar claridad en la redacción del preámbulo de dicha reivindicación.

Esta oficina informa que, la reivindicación 34 no es concisa porque las definiciones como por ejemplo "un excipiente", "un agente terapéutico" o "combinaciones de estos", son términos funcionales que son imprecisos, puesto que no se define un componente como tal, lo cual dificulta entender el alcance de la invención, se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

Oficio N° 13524 de 20 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002630

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, se encuentra que esta no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Si bien se reivindican múltiples compuestos con estructuras variables en los radicales Z, R¹, R², R³, R⁶ y R^a–R^f, la descripción únicamente ejemplifica un número limitado de compuestos y no presenta evidencia experimental que sustente que al menos las variaciones razonables de los compuestos reivindicados compartan una actividad biológica comparable, especialmente en relación con la actividad sobre RIP1. En el área de compuestos farmacéuticos, la actividad puede variar significativamente con cambios estructurales, por lo que no es posible asumir que todos los derivados propuestos conserven el mismo efecto sin evidencia que lo respalde. Adicionalmente, la amplitud de las definiciones para los radicales mencionados incluye un número muy extenso de alternativas y sustituyentes, sin limitar aspectos esenciales como la naturaleza y tipo de heteroátomos, el número de átomos del ciclo o las características estructurales de grupos como “heterociclilo”, “arilo”, “cicloalifático”, etc. Muchas de estas alternativas no se encuentran suficientemente sustentadas en la descripción.

También se observa que expresiones como “un excipiente”, “un agente terapéutico” o “combinaciones de estos” son términos funcionales excesivamente amplios e imprecisos, que no permiten identificar de forma concreta los componentes. La descripción únicamente presenta un listado extenso de posibles agentes terapéuticos adicionales, pero no se provee evidencia experimental de combinaciones reales con los compuestos reivindicados ni de que dichas combinaciones produzcan el efecto técnico alegado (pág. 140 a 147). Se sugiere limitar las alternativas de cada radical y restringir la definición de componentes y combinaciones a un rango razonable de generalización, asegurando que todas las variantes estén debidamente soportadas por la memoria descriptiva y por datos experimentales que permitan sustentar su aplicabilidad técnica.

Por último, se evidencia que no se proporciona ninguna síntesis, caracterización o evaluación de compuestos en los que R¹ incluya un resto derivado de aminoácido, ni se describe de manera concreta cómo se integrarían tales restos a la estructura química principal. La mera mención genérica de que R¹ puede derivar de un aminoácido, sin sustento experimental o descripciones específicas, no es suficiente para respaldar el alcance de las reivindicaciones.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de septiembre de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Oficio N° 13524 de 20 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002630

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación	Fecha de prioridad
D1	NC2020/0015156	“(s)-5-bencil-N (7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1h-1,2,4-triazol-3- carboxamida, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y una composición farmacéutica del mismo”	---	03 de mayo de 2018
D2	NC2020/0015153	“Compuestos derivados de 1-bencil-N-[5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida como inhibidores de rip1, las composiciones que los contienen y sus métodos de preparación”	---	03 de mayo de 2018
D3	WO2014125444	“Heterocyclic amides as kinase inhibitors”	21 de agosto de 2014	---
D4	WO2017136727	“Compounds, compositions and methods”	10 de agosto de 2017	---
D5	WO2018154520	“Heterocyclic amides as kinase inhibitors”	30 de Agosto de 2018	---

De conformidad con lo establecido en el inciso tercero del artículo 16 de la Decisión 486, para la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando.

Siendo así, la solicitud NC2020/0015156, en adelante D1, hace parte del estado de la técnica para determinar la novedad, toda vez que divulga un compuestos inhibidores de RIP1 derivados de N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-3-il)acetamida con las mismas características que se definen en las reivindicaciones 1 a 17, 19 a 23 y 25 a 27, y su fecha de prioridad, 03 de mayo de 2018, es anterior a la fecha de prioridad de la solicitud bajo análisis, 06 de septiembre de 2019. Adicionalmente, dicha anterioridad fue publicada en la Gaceta N° 919 del 26 de febrero de 2021.

Del mismo modo, la solicitud NC2020/0015153, en adelante D2, hace parte del estado de la técnica para determinar la novedad, toda vez que divulga un compuestos inhibidores de RIP1 derivados de 1-bencil-N-[5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida con las mismas características que se definen en las reivindicaciones 1 a 5, 8, 12 a 17, 20 a 24 y 27, y su fecha de prioridad, 03 de mayo de 2018, es anterior a la fecha de prioridad de la solicitud bajo análisis, 06 de septiembre de 2019. Adicionalmente, dicha anterioridad fue publicada en la Gaceta N° 920 del 08 de marzo de 2021.

D3¹ divulga compuestos que tienen la fórmula (I) que inhiben la quinasa RIP1, los métodos para prepararlos y usarlos (Pág. 1, lín. 4-6).

D4² divulga compuestos útiles como inhibidores de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor. La divulgación también describe composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos y métodos para usar (o administrar) y preparar los compuestos. La divulgación también describe compuestos o composiciones de los mismos para su uso en un método para tratar una enfermedad,

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/fd/a9/1f/2d90ed9671c5ca/WO2014125444A1.pdf>

² <https://patentimages.storage.googleapis.com/38/92/53/ef3e2622a8946c/WO2017136727A2.pdf>

Oficio N° 13524 de 20 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002630

trastorno o afección mediada por la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (Pág. 1, párr. [0006]).

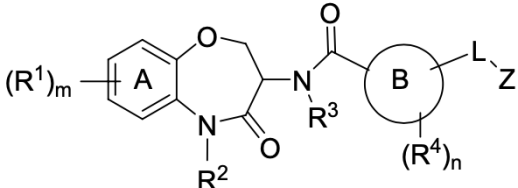
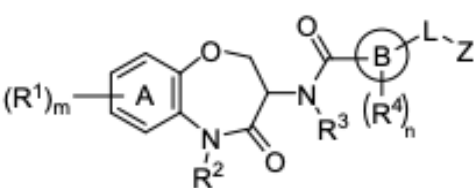
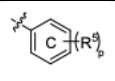
D5³ divulga una combinación de un compuesto inhibidor de la quinasa RIP1 y al menos otro agente terapéuticamente activo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la quinasa RIP1; particularmente se describe una combinación de un compuesto inhibidor de la quinasa RIP1 y al menos otro agente terapéuticamente activo, en donde el al menos otro agente terapéuticamente activo es un inmunomodulador, para su uso en el tratamiento del cáncer (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0002630 del 04 de marzo de 2022) refiere a: “Un compuesto, que tiene una Formula I (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un compuesto, que tiene una Formula I 	Compuesto de fórmula (I)  (Pág. 1, lín. 30)
B = heteroarilo de 5 miembros en donde el heteroarilo tiene al menos un nitrógeno	B = puede tener una estructura que cumpla una Fórmula  en donde al menos un W es nitrógeno y cada W restante se selecciona independientemente de carbono (Pág. 3, lín. 20-30)
L = Ra y Ra = alifático C ₁₋₁₀	L = Ra y Ra = alifático C ₁₋₁₀ (Pág. 2, lín. 8-9, 17)
Z = arilo	 Z = (Pág. 2, lín. 11)
R ¹ = halógeno y m = 1	R ¹ = halógeno y m = 1 (Pág. 2, lín. 12-13)
R ² = Ra y Ra = alifático C ₁₋₁₀	R ² = Ra y Ra = alifático C ₁₋₁₀ (Pág. 2, lín. 15-18)
R ³ = Ra y Ra = H	R ³ = Ra y Ra = H (Pág. 2, lín. 15-18)

³ <https://patentimages.storage.googleapis.com/18/49/16/7891beadec47bc/WO2018154520A1.pdf>



Oficio N° 13524 de 20 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002630

R ⁴ = R ^e = halógeno, alquilo C ₁₋₆	R ⁴ = R ^e = halógeno, alquilo C ₁₋₆ (Pág. 2, lín. 15-16; Pág. 3, lín. 2-4)
--	--

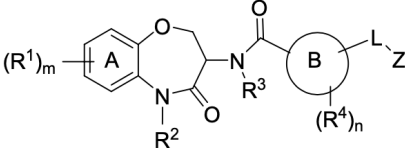
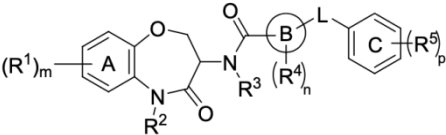
De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que:

- El anillo correspondiente a B en la solicitud, puede ser un pirazolilo (Pág. 3, lín. 30), tal como en las reivindicaciones 2, 3, 9, 10.
- El anillo correspondiente a Z en la solicitud, puede ser un arilo, cicloalquilo, ciclopropilo, fenilo, alquilo C₁-C₁₀; además el radical equivalente a R⁵, puede ser alquilo C₁-C₄ (Pág. 2, lín. 9-11; Pág. 2, lín. 15-16; Pág. 3, lín. 2-4), como en las reivindicaciones 4 a 7, 10, 16, 17, 19.
- El radical correspondiente a R³ en la solicitud, puede ser H; el equivalente a R^{2,4} en la solicitud, puede ser alquilo C₁₋₆ (Pág. 2, lín. 15-18), del mismo modo que en las reivindicaciones 12 a 14.
- El radical equivalente a L en la solicitud, L es -CH₂- (Pág. 2, lín. 8-9, 17), igual que en las reivindicaciones 10, 15.
- El segmento -L-Z puede tomar la forma de fenoxi (Pág. 144, lín. 21-23), tal como la reivindicación 20.
- El grupo R¹ puede ser alifático (Pág. 39, lín. 3-5), como en la reivindicación 21 a 23.
- El grupo R¹ puede ser alquinilo C₂₋₁₀ (Pág. 2, lín. 12; Pág. 7), como en la reivindicaciones 25 a 27.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 17, 19 a 23 y 25 a 27 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0002630 del 04 de marzo de 2022) refiere a: “*Un compuesto, que tiene una Formula I (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Un compuesto, que tiene una Formula I 	Compuesto de fórmula (I)  (Pág. 1, lín. 25)
B = heteroarilo de 5 miembros en donde el heteroarilo tiene al menos un nitrógeno	B = puede tener una estructura que cumpla una Fórmula  en donde al menos un W es nitrógeno y cada W restante se selecciona independientemente de carbono (Pág. 2, lín. 5-8)
L = R ^a y R ^a = alifático C ₁₋₁₀	L = alifático C ₁₋₁₀ (Pág. 1, lín. 29-30)
Z = arilo	 ≈ (Pág. 1, lín. 25)

Oficio N° 13524 de 20 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002630

R ¹ = halógeno y m = 1	R ¹ = R ^b y R ^b = halógeno con m = 1 (Pág. 1, lín. 31-33)
R ² = R ^a y R ^a = alifático C ₁₋₁₀	R ² = R ^a y R ^a = alifático C ₁₋₁₀ (Pág. 1, lín. 31-33)
R ³ = R ^a y R ^a = H	R ³ = R ^a y R ^a = H (Pág. 1, lín. 31-33)
R ⁴ = R ^e = halógeno	R ⁴ = R ^b y R ^b = halógeno (Pág. 1, lín. 31-33)

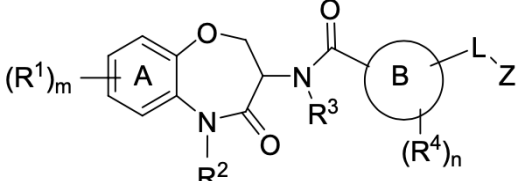
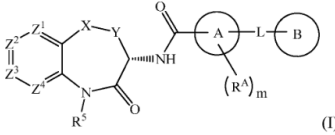
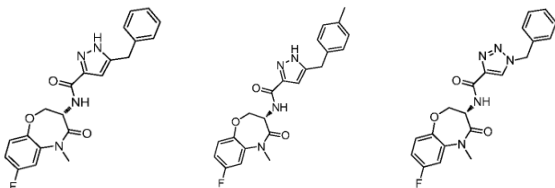
De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D2 menciona que:

- El anillo correspondiente a B en la solicitud, puede ser un triazol (Pág. 2, lín. 9), tal como en las reivindicaciones 2, 3.
- El anillo correspondiente a Z en la solicitud, puede ser un arilo, fenilo; además el radical equivalente a R⁵, puede ser alquilo C₁-C₄ (Pág. 2, lín. 4), como en las reivindicaciones 4, 5, 16, 17.
- El radical correspondiente a R³ en la solicitud, puede ser H; el equivalente a R^{2,4} en la solicitud, puede ser alquilo C₁₋₆ (Pág. 1, lín. 30-35), del mismo modo que en las reivindicaciones 12 a 14.
- El radical equivalente a L en la solicitud, L es -CH₂- (Pág. 2, lín. 4), igual que en la reivindicación 15.
- El segmento -L-Z puede tomar la forma de bencilo (Pág. 23), tal como la reivindicación 20.
- El grupo R¹ puede ser heterociclilo o espiro -heterociclilo de 8 a 12 miembros (Pág. 23), como en la reivindicación 21 a 24, 27.
- El grupo R¹ puede ser alquililo C₂₋₁₀ (Pág. 2, lín. 12; Pág. 7), como en la reivindicaciones 25 a 27.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 5, 8, 12 a 17, 20 a 24 y 27 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

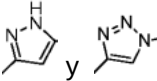
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0002630 del 04 de marzo de 2022) refiere a: “Un compuesto, que tiene una Formula I (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3
Un compuesto, que tiene una Formula I 	Compuesto de fórmula (I)  Compuestos  Comp. 81 Comp. 82 Comp. 83 (Reiv. 1 y Pág. 152)



Oficio N° 13524 de 20 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002630

B = heteroarilo de 5 miembros en donde el heteroarilo tiene al menos un nitrógeno	 (Pág. 152, compuestos 81-83)
L, R ² = R ^a y R ^a = alifático C ₁₋₁₀	≈ -CH ₂ - (Pág. 152, compuestos 81-83)
Z = arilo	 (Pág. 152, compuestos 81-83)
R ¹ = halógeno y m = 1	≈ -F (Pág. 152, compuestos 81-83)
R ³ = R ^a y R ^a = H	≈ -H (Pág. 152, compuestos 81-83)
n = 0	≈ -H (Pág. 152, compuestos 81-83)

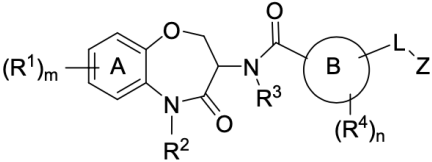
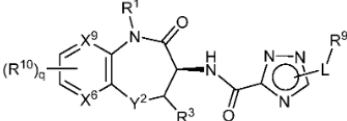
De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D3 menciona que:

- El anillo correspondiente a B en la solicitud, puede ser un heteroarilo de 5-6 miembros, pirazolilo (Reivindicación 1; Pág. 152, compuestos 81-83), tal como en las reivindicaciones 2, 3, 9, 10.
- El anillo correspondiente a Z en la solicitud, puede ser un arilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo; además el radical equivalente a R⁵, puede ser alquilo C₁-C₄ (Reivindicación 1; Pág. 152, compuestos 81-83), como en las reivindicaciones 4 a 7, 10, 16, 17, 19.
- El radical correspondiente a R³ en la solicitud, puede ser H; el equivalente a R^{2,4} en la solicitud, puede ser alquilo C₁₋₆; (Reivindicación 1, Pág. 152, compuestos 81-83), del mismo modo que en las reivindicaciones 12 a 14.
- El radical equivalente a L en la solicitud, L puede ser -O- o -CH₂- (Reivindicación 1, Pág. 152, compuestos 81-83), igual que en las reivindicaciones 10, 15.
- El anillo correspondiente a Z en la solicitud, puede ser ciclopentilo (Reivindicación 42), como en la reivindicación 18.
- El radical correspondiente a Z en la solicitud, también puede ser alquilo C₃-C₆ cuando -L-B- se toman juntos en D3 (Reivindicación 1), igual que en la reivindicación 19.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 19 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0002630 del 04 de marzo de 2022) refiere a: “Un compuesto, que tiene una Formula I (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D4
Un compuesto, que tiene una Formula I 	Compuesto de fórmula (V)  Y ² = -O- X ⁹ y X ⁶ = -CR ¹⁴ y R ¹⁴ = H (Reiv. 5)



Oficio N° 13524 de 20 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002630

B = heteroarilo de 5 miembros en donde el heteroarilo tiene al menos un nitrógeno	 (Reiv. 5)
L = R ^a y R ^a = alifático C ₁₋₁₀	L = -C(R ⁸) ₂ - y R ⁸ = H, opcionalmente alquilo C ₁ -C ₆ (Reiv. 5)
Z = arilo	R ⁹ = arilo (Reiv. 5)
R ¹ = halógeno y m = 1	R ¹⁰ = halógeno y q = 1 (Reiv. 1)
R ² = R ^a y R ^a = alifático C ₁₋₁₀	R ¹ = alquilo C ₁ -C ₆ (Reiv. 5)
R ³ = R ^a y R ^a = H	≈ -H (Reiv. 5)
n = 0	≈ -H (Reiv. 5)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

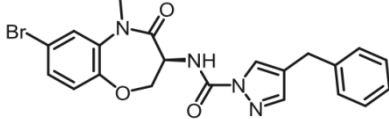
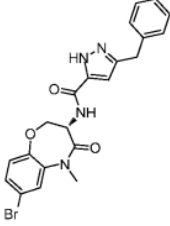
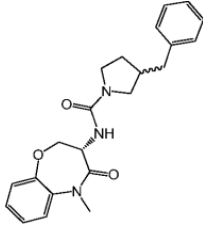
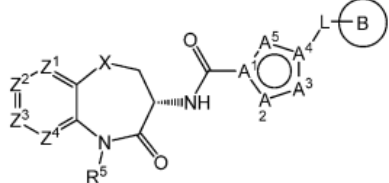
Adicionalmente, D4 menciona que:

- El anillo correspondiente a B en la solicitud, puede ser un pirazolilo (Pág. 402, Ejemplo 224), tal como en las reivindicaciones 2, 3, 9, 10.
- El anillo correspondiente a Z en la solicitud, puede ser un arilo, cicloalquilo, ciclopropilo, fenilo; además el radical equivalente a R⁵, puede ser alquilo C₁-C₄ (Reivindicaciones 1, 5; Pág. 170, Ejemplo 8; Pág. 166, Ejemplo 6), como en las reivindicaciones 4 a 7, 10, 16, 17.
- El radical correspondiente a R³ en la solicitud, puede ser H; el equivalente a R^{2,4} en la solicitud, puede ser alquilo C₁₋₆ (Reivindicación 5), del mismo modo que en las reivindicaciones 12 a 14.
- El radical equivalente a L en la solicitud, L es -CH₂- (Reivindicación 5), igual que en las reivindicaciones 10, 15.
- El anillo correspondiente a Z en la solicitud, puede ser ciclopentilo (Reivindicación 42), como en la reivindicación 18.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 18 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

7.2. Nivel Inventivo

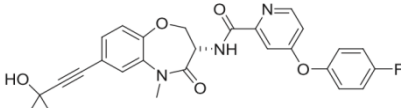
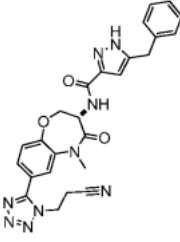
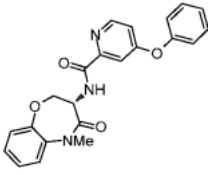
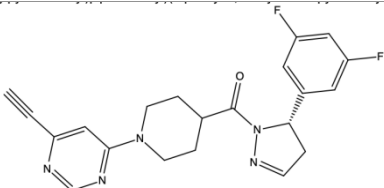
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 28 (NC2022/0002630 del 04 de marzo de 2022) refiere a: “El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D5
“El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de I-226 	Compuestos  #20 (Pág. 139)  #104 (Pág. 156)	Un compuesto de fórmula (III)  A ¹⁻⁴ son N o C (Pág. 11, lín. 15)



Oficio N° 13524 de 20 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002630

I-100 	 #85 (Pág. 153)  #97 (Pág. 155)	 (S)-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)(1-(6-etinilpirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanona (Pág. 55, lín. 5-6)
--	--	--

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 28, ya que divulga compuestos inhibidores de RIP1 quinasa, que comparten el mismo propósito terapéutico: modular procesos de necroptosis, apoptosis y señalización inflamatoria, útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (Pág. 1-2; 45-46).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D3, consiste en detalles particulares de la estructura de los compuestos reivindicados, los cuales presentan una disposición especial de los heteroátomos en el anillo central (posición B), así como un grupo alquínilo como sustituyente R¹ en el sistema bicíclico tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un grupo alquínilo como R¹ ni la mencionada disposición de heteroátomos en el anillo central proporcione compuestos con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaban los compuestos divulgados en D3. De hecho, D3 reporta múltiples compuestos con potentes valores de inhibición de RIP1, alcanzando inhibiciones del 91% con solo 10 mg/kg (Ej. 45, Tabla 2, Pág. 202) y otros con valores por encima del 80% en dosis similares o menores (Ej. 161, 50 mg/kg, 82% de inhibición). Asimismo, se evidencian perfiles de eficacia robustos en modelos *in vivo* (TNF/zVAD) y en modelos TNF solo, incluyendo el compuesto del Ej. 12 con 93% de inhibición a 30 mg/kg (Tabla 2, pág. 202). Tampoco se evidencia que las modificaciones estructurales propuestas en la solicitud aporten una mejora sustancial en términos de estabilidad, pureza, biodisponibilidad o ventana terapéutica frente a lo ya reportado en D3, cuyas formulaciones mostraron purezas superiores al 95% y AUC favorables en sus ensayos (Pág. 201-202).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la estructura de los compuestos inhibidores de RIP1 divulgados en D3, con el fin de obtener compuestos alternativos con el mismo propósito terapéutico y eficacia comparable?

Sin embargo, el incluir un grupo alquino o definir la configuración del anillo heterocíclico central, ya está divulgado en D5, que se refiere a compuestos inhibidores de la quinasa RIP1 que comprenden estructuras heterocíclicas sustituidas en diferentes posiciones del anillo central (Pág. 11, lín. 15). Además, D5 enseña compuestos en los cuales uno de los sustituyentes puede ser un grupo alquino, estando presente en una posición análoga a la descrita en los compuestos de la reivindicación 28 de la presente solicitud (Pág. 55, lín. 2-8). Además, es de conocimiento general en la química medicinal que los grupos alquino son bioisómeros versátiles y frecuentemente utilizados en la optimización estructural de compuestos bioactivos. En particular, se ha demostrado que la introducción de grupos alquino puede mejorar propiedades como la afinidad al blanco terapéutico, la biodisponibilidad o la estabilidad metabólica. El uso de alquinos como sustituyentes

Oficio N° 13524 de 20 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002630

bioisósteros y su utilidad como herramientas en el diseño racional de fármacos es de amplio conocimiento⁴.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a definir heteroarillos particulares como anillo central, y a incluir un grupo alquino en la posición equivalente del compuesto divulgado en D3, con base en las enseñanzas de D5, para así llegar al objeto de la reivindicación 28. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que se pueden obtener composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (Reivindicación 12).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 29, 33 y 34 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los compuestos de la reivindicación 28, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Del mismo modo, aunque las reivindicaciones 30 a 32 han sido redactadas como independientes, su contenido técnico no introduce una categoría distinta de invención ni resuelve un problema técnico diferente al planteado en la reivindicación 28. Por el contrario, estas reivindicaciones se basan en el mismo tipo de compuestos y características técnicas que ya fueron objeto de análisis frente a los documentos D3 y D5. En tal sentido, el análisis de nivel inventivo aplicable a la reivindicación 1 también resulta válido para las reivindicaciones 30 a 32, motivo por el cual estas también se consideran carentes de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	NC2020/0015156	1 a 17, 19 a 23 y 25 a 27	Novedad
D2	NC2020/0015153	1 a 5, 8, 12 a 17, 20 a 24 y 27	Novedad
D3	WO2014125444	1 a 19	Novedad
		28 a 34	Nivel Inventivo
D4	WO2017136727	1 a 18	Novedad
D5	WO2018154520	28 a 34	Nivel Inventivo

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 el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo

⁴ Wallace, E. M., Moliterni, J. A., Moskal, M. A., Neubert, A. D., Marcopulos, N., Stamford, L. B., Trapani, A. J., Savage, P., Chou, M., & Jeng, A. Y. (1998, abril 23). Design and synthesis of potent, selective inhibitors of endothelin-converting enzyme. *Journal of Medicinal Chemistry*. Recuperado de <http://doi.org/10.1021/jm970787c>

Oficio N° 13524 de 20 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002630

Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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.

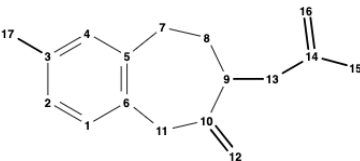
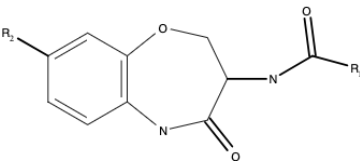


Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 13524 de 20 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002630

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0002630		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/049487		4/09/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
06/09/2019				X					
Solicitante									
RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	36	Art. 15	-	Art. 20	35 y 37 a 43	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda		1 a 34							
Palabras clave utilizadas		 INHIBIDORES DE RIP1 S TETRAHYDROBENZO AND OXAZEPIN S L1 AND PD<20190906 S L2 AND "COMPOUNDS" AND INHIBITO? AND RIP1 ALKYNYL, ETHYNYL "HETEROCYCLIC COMPOUND" OR HETEROCYCLE OR "HETEROARYL COMPOUND"							
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda		CIP: C07D 413/14, C07D 413/12, A61P 37/00, A61K 31/553							
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 /Prioridad (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica		Categoría del documento citado ⁽²⁾			
SIPI Patbase Orbit	WO2017004500	05/01/2017	-	-		A			
SIPI	NC2020/0015153	03/05/2018	1 a 5, 8, 12 a 17, 20 a 24 y 27	Pág. 1, lín. 25; Pág. 2, lín. 5-8; Pág. 1, lín. 29-33		X			
	NC2020/0015156	03/05/2018	1 a 17, 19 a 23 y 25 a 27	Pág. 1, lín. 30; Pág. 3, lín. 20-30; Pág. 2, lín. 8-9, 17; Pág. 2, lín. 11; Pág. 2, lín. 12-13; Pág. 2, lín. 15-18		X			
ISA STNext Patbase	WO2014125444	21/08/2014	1 a 19 y 28 a 34	Reiv. 1 y Pág. 152, compuestos 81-83 Pág. 139, Comp. 20; Pág. 153, Comp. 85; Pág. 155, Comp. 97; Pág. 156, Comp. 104		X, Y			
	WO2016027253	25/02/2016	-	-		A			
ISA	WO2017136727	10/08/2017	1 a 18	Reivindicación 5		X			
	WO2018154520	30/08/2018	28 a 34	Pág. 11, lín. 15; Pág. 55, lín. 5-6		Y			
	⁽¹⁾ Harris, P. A., et al.	10/03/2016	-	-		A			
	⁽²⁾ Harris, P. A., et al.	09/05/2019	-	-		A			



Ref. Expediente N° NC2022/0002630

JPO Orbit Patbase	WO2019213447	07/11/2019	-	-	P
JPO STNext	RN 2248642-91-1	16/11/2018	-	-	A
Google Académico	(³) Wallace, E. M., <i>et al.</i>	23/04/1998	-	-	A
STNext	WO2017069279	27/04/2017	-	-	A
STNext Patbase	US20180022737	21/01/2018	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxxxx.		(¹) Harris, P. A., King, B. W., Bandyopadhyay, D., Berger, S. B., Campobasso, N., Capriotti, C. A., Cox, J. A., Dare, L., Dong, X., Finger, J. N., Grady, L. C., Hoffman, S. J., Jeong, J. U., Kang, J., Kasparcova, V., Lakdawala, A. S., Lehr, R., McNulty, D. E., Nagilla, R., ... Gough, P. J. (2016). DNA-Encoded library screening identifies Benzo[b][1,4]oxazepin-4-ones as highly potent and monoselective receptor interacting protein 1 kinase inhibitors. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i>. Recuperado de http://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01898.			
		(²) Harris, P. A., Marinis, J. M., Lich, J. D., Berger, S. B., Chirala, A., Cox, J. A., Eidam, P. M., Finger, J. N., Gough, P. J., Jeong, J. U., Kang, J., Kasparcova, V., Leister, L. K., Mahajan, M. K., Miller, G., Nagilla, R., Ouellette, M. T., Reilly, M. A., Rendina, A. R., ... Marquis, R. W. (2019). Identification of a RIP1 kinase inhibitor clinical candidate (GSK3145095) for the treatment of pancreatic cancer. <i>ACS Medicinal Chemistry Letters</i>. Recuperado de http://doi.org/10.1021/acsmchemlett.9b00108.			
		(³) Wallace, E. M., Moliterni, J. A., Moskal, M. A., Neubert, A. D., Marcopulos, N., Stamford, L. B., Trapani, A. J., Savage, P., Chou, M., & Jeng, A. Y. (1998, abril 23). Design and synthesis of potent, selective inhibitors of endothelin-converting enzyme. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i>. Recuperado de http://doi.org/10.1021/jm970787c			
(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: 13/08/2025					

