

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

Señores
KANDY THERAPEUTICS LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “NUEVO PROCESO QUÍMICO PARA LA ELABORACIÓN DE 6-CLORO-4-(4-FLUORO-2-METILFENIL)PI-RIDIN-3-AMINA, UN INTERMEDIARIO CLAVE DE NT-814”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2020/081476

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de noviembre de 2020.

PRIORIDAD: 15/11/2019, EP (EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)), 19209562.8

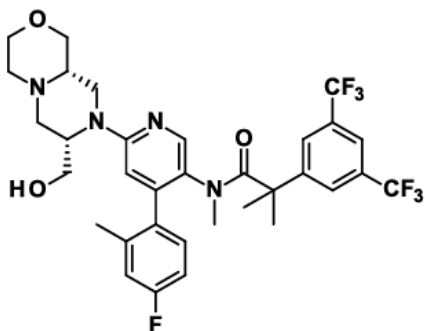
Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en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

1. Modificaciones presentadas

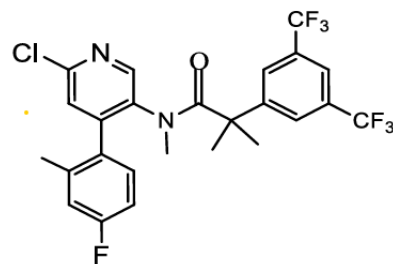
Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 4 de abril de 2025 bajo el número NC2022/0017621, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de un proceso mejorado de alto rendimiento y bajo costo para preparar el compuesto IX, que es un intermediario para obtener el compuesto 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida (compuesto A). Dado que este compuesto se emplea en el tratamiento de enfermedades de hormonas sexuales que incluyen sofocos, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, sangrado menstrual abundante, fibromas uterinos o adenomiosis.



Compuesto A

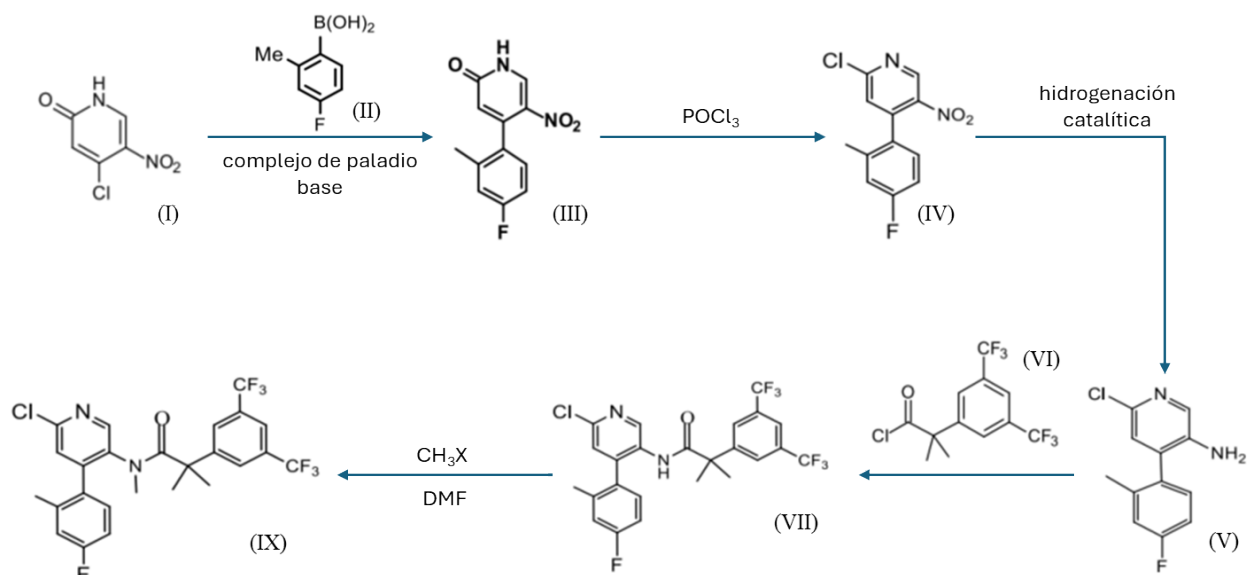


Compuesto IX

Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un proceso de síntesis y nuevos intermediarios como se ilustra a continuación.



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 4 de abril de 2025 bajo el radicado No. NC2022/0006071.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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, en las reivindicaciones 1, 2 y 3, las expresiones: "o" y "preferentemente", precediendo una característica no son limitativos, porque hacen opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

La reivindicación 1 hace referencia en sus etapas a las fórmulas (I), (II), (VI) y (IX); sin embargo, no se presentan de manera clara las estructuras correspondientes a dichos compuestos. En particular, respecto al compuesto (IX), no es posible identificar con precisión su nombre ni su estructura a partir de la forma en que está redactada la reivindicación, por lo tanto, no es clara.

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

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 15 de noviembre de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2007028654	“PYRIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF PSYCHOTIC DISORDERS”	15 de marzo de 2007
D2	WO0216324	“4-PHENYL-PYRIDINE DERIVATIVES AS NEUROKININ-1 RECEPTOR ANTAGONISTS”	28 de febrero de 2002
D4	WO2015068744	“CARBOXYMETHYL PIPERIDINE DERIVATIVE”	9 de marzo de 2017

D1¹ divulga nuevos compuestos derivados bicíclicos que contienen nitrógeno con actividad farmacológica, procedimientos para su preparación, composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos psicóticos, en particular la esquizofrenia (Resumen).

D2² divulga derivados de 4-fenil-piridina que actúan como antagonistas del receptor de Neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P), con potencial aplicación en el tratamiento de trastornos relacionados con este receptor (Resumen).

D4³ divulga un compuesto con actividad antagonista del receptor NK1, cuya actividad inhibidora del CYP3A4 es menor en comparación con aprepitant, y que es útil para la prevención o el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia contra el cáncer. Específicamente se refiere a derivados de carboximetilpiperidina representados por una fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Donde: el anillo A es un anillo de benceno o similar; el anillo B es un anillo de piridina o similar; R¹ es alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; R² y R³ son un átomo de hidrógeno o metilo; y n es un número entero de 0 a 5 (Resumen).

6. 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.

6.1. 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 independiente 1 (NC2022/0006071 del 4 de abril de 2025) refiere a: *“Un proceso para la preparación del intermediario (IX), en donde dicho proceso comprende los siguientes pasos (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070315&CC=WO&NR=2007028654A1&KC=A1

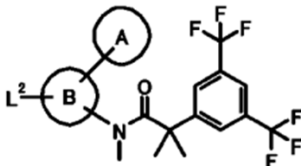
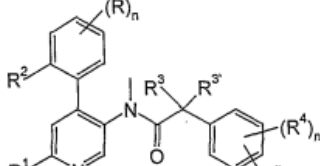
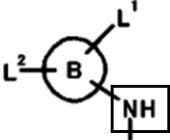
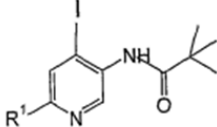
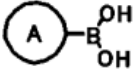
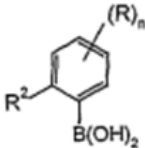
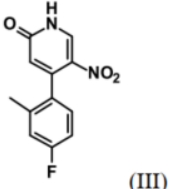
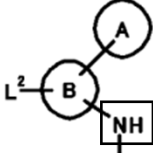
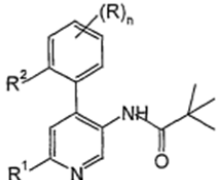
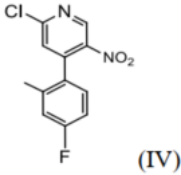
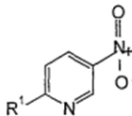
²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=0216324A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20020228&DB=&locale=en_EP

³https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=JP&NR=WO2015068744A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20170309&DB=&locale=en_EP



Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

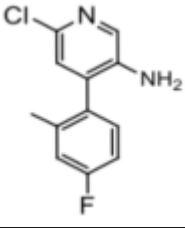
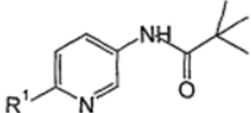
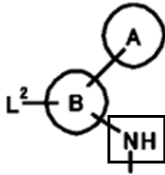
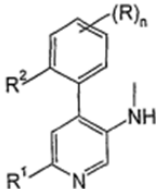
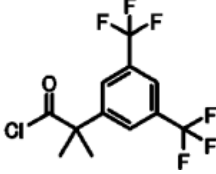
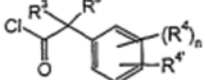
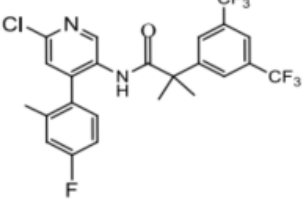
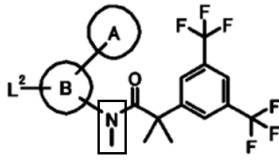
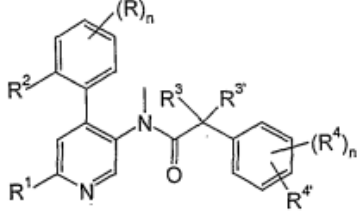
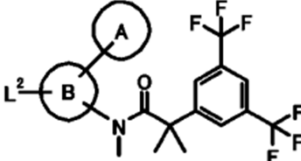
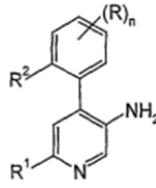
Ref. Expediente N° NC2022/0006071

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D4	D2
Un proceso para la preparación del intermediario (IX), en donde dicho proceso comprende los siguientes pasos:	Procedimiento para preparar el compuesto (6)  (Página 14) Párr: [0029]	procesos de preparación de compuestos de fórmula Ia  (Página 23) Esquema 14
i) reacción ácido 4-cloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona (I)	Acoplar el compuesto (2) 	Reacción Compuesto XXVII 
4-fluoro-2-metilfenil borónico (II)	Con el compuesto (3) 	Con el compuesto XIII 
catalizada por un complejo de paladio en presencia de una base para	y un catalizador de paladio en un disolvente inerte en presencia de una base	Catalizada por paladio
obtener 4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridin-2(1H)-ona de la estructura (III)  (III)	para obtener el compuesto (4)  (Página 14) Párr: [0028]	Obtener el compuesto XX-1  (Página 23) Esquema 14
ii) reacción 4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridin-2(1H)-ona (III) con POCl3	---	---
obtener 2-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina (IV)  (IV)	---	---
iii) reducción 2-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina (IV)	---	Reducción Compuesto XXV  5467878



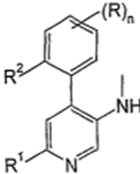
Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

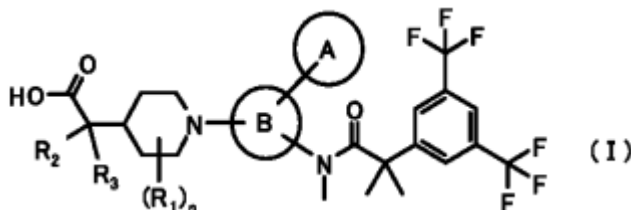
hidrogenación catalítica para obtener 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-amina de (V) o sus sales  (V)	--- ---	Hidrogenación con Pd-C Obtener el compuesto XXVI  (Página 23) Esquema 14
iv) reacción 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-amina (V)	reacción de condensación del compuesto (4) 	Reacción Compuesto IIb 
cloruro de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoílo (VI)	y el compuesto (5) en un disolvente inerte en presencia de una base. 	Con el compuesto III 
obtener 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-metil-propanamida (VII)  (VII)	Producir el compuesto (6)  (Página 14) Párr: [0029]	Obtener el compuesto Ia  (Página 23) Esquema 14
v) reacción 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-metil-propanamida (VII) haluro de metilo CH3X (VIII)	Se obtiene el compuesto (6)  (Página 14) Párr: [0029]	Reacción El compuesto IIa  HC(OCH3)3 y BH3-THF
en presencia de carbonato de cesio	---	
obtener Compuesto (IX)	---	Obtener el compuesto IIb

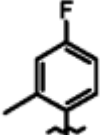
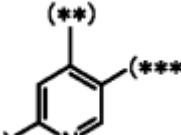
Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

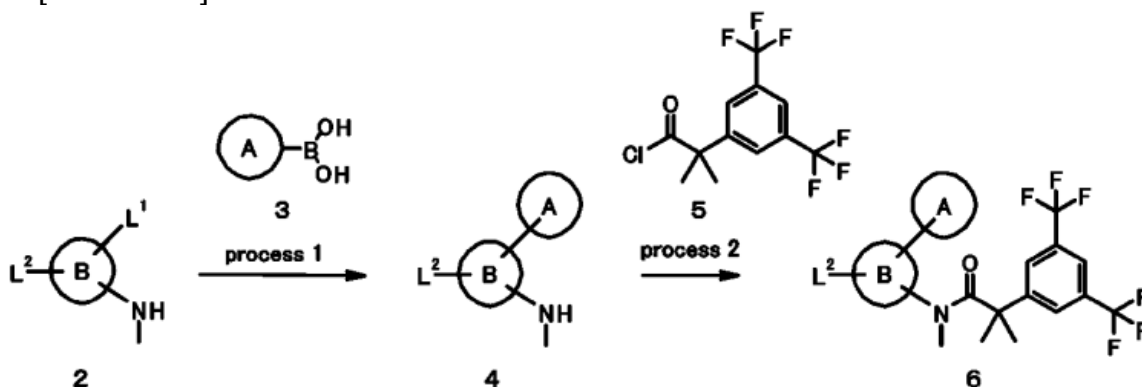
		 (Página 23) Esquema 14
--	--	---

D4 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un proceso de preparación de compuestos de fórmula (I) que son derivados de carboximetilpiperidina útiles como productos farmacéuticos (Página 13) Párr: [0027]. Más específicamente, se refiere a un derivado de carboximetilpiperidina o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene actividad antagonista del receptor de sustancia P/neuroquinina 1 (NK 1) y es útil como agente preventivo o terapéutico para las náuseas y los vómitos (CINV) asociados con la administración de agentes anticancerígenos (Página 1) Párr: [0002].



Donde A es  y B es  (Página 9 y 10) Párr: [0013].

Para llegar a este compuesto de Fórmula (I), se lleva a cabo la síntesis del intermediario (6), a través de un proceso de 2 etapas, como se muestra a continuación (Página 14) Párr: [0027-0029].



La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el método divulgado en D4, consiste en que se parte de una ciclopíridina con un sustituyente nitro en la posición 5 y un grupo cetona en la posición 2, por lo tanto, se incluye la etapa (ii) de sustituir la cetona por el halógeno, la etapa (iii) para reducir el grupo nitro a amina y la etapa (v) para metilar la amina con un haluro de metilo CH₃X.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un compuesto de partida ciclopíridina con un sustituyente nitro en la posición 5 y un grupo cetona en la posición 2, para efectuar las etapas de: (ii) de sustituir la cetona por el halógeno, (iii) reducir el grupo nitro a amina y (v) metilar la amina proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D4, puesto que obtener una carboximetilpiperidina de fórmula

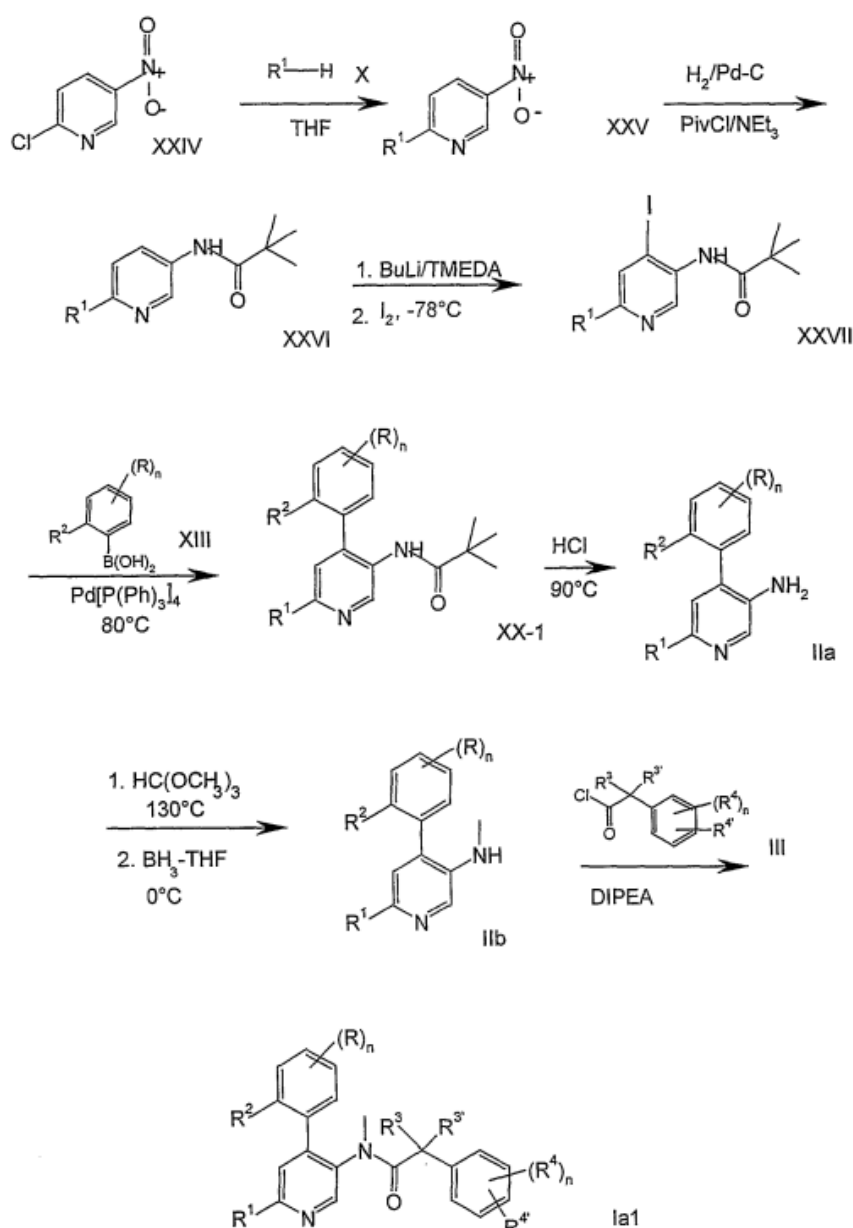
Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

(I) a través de dos etapas sencillas ya había sido previsto en dicho documento (Página 14) Párr: [0027-0029].

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D4 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el incluir un compuesto de partida ciclopíridina con un sustituyente nitro en la posición 5, para efectuar las etapas de: (iii) reducir el grupo nitro a amina y (v) metilar la amina, ya está divulgado en D2 que se refiere a un método de síntesis de compuestos de fórmula (Ia) a través del siguiente proceso (Página 23) Esquema 14:



Es importante mencionar que es conocido en el estado del arte la reacción de cloración de compuestos aromáticos utilizando cloruro de fosforilo ($POCl_3$) es un método conocido en química orgánica para introducir grupos cloro en anillos aromáticos. Este proceso se basa en la activación del cloruro de fosforilo en presencia de catalizadores ácidos de Lewis, generando especies clorantes que reaccionan con el núcleo aromático como se

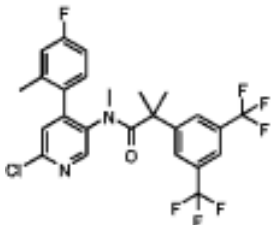
Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

Menciona en González⁴ que es la utilizada para llegar del compuesto III al compuesto IV. De hecho, al partir directamente de una ciclopiridina con un sustituyente cloro en la posición 2 como lo enseña D4 hace innecesaria esta etapa.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las etapas de (iii) reducir el grupo nitro a amina y (v) metilar la amina partiendo de una ciclopiridina con un sustituyente nitro en la posición 5 del D2 en el método de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

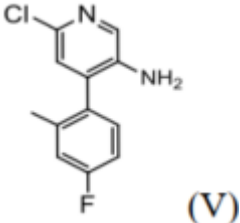
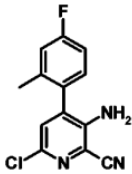
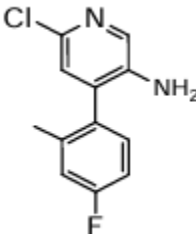
Adicionalmente, D4 menciona que se puede obtener el compuesto 9 a partir del método de síntesis sencillo en dos etapas (Página 31) Párr: [0090], el cual se emplea para obtener sales farmacológicamente aceptables con una excelente actividad antagonista del receptor NK NER134 y, por lo tanto, es útil como fármaco para prevenir o tratar las náuseas y los vómitos asociados con la administración de agentes anticancerígenos (Página 44) Párr: [0113].



Compuesto 9

La reivindicación dependiente 2 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Del mismo modo, la reivindicación independiente 3 (NC2022/0006071 del 4 de abril de 2025) refiere a: “Una sal del Compuesto (V): (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D4	D1
Una sal del Compuesto (V): 	Sal del compuesto 22  (Página 32) Párr: [0091]	compuesto 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridina  (Página 39) Líneas 26-37
en donde las sales son seleccionadas de maleato, clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, salicilato, sulfato, citrato, lactato, mandelato, tartrato o metanosulfonato.	Sales de adición de ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico,	---

⁴ <https://revistasinvestigacion.lasalle.mx/index.php/mclidi/article/view/54>



Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

	ácido maleico, ácido láctico y ácido málico. (Página 13) Párr: [0023]	
--	---	--

D4 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida la reivindicación 3, ya que divulga un compuesto 22 y sus sales de adición de ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico y ácido málico (Página 13) Párr: [0023], de los compuestos sintetizados entre ellos el compuesto 22 (Página 32) Párr: [0091].

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 3 y el compuesto 22 [2-ciano-6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-amina] divulgado en D1, consiste en que el compuesto es una piridina únicamente sustituida en la posición 3 por un grupo amino, en la posición 4 por un 4-fluoro-2-metilfenil)piridin y en la posición 6 por un cloro.

No hay evidencia de que el incluir una sal con el compuesto (V) que es una piridina únicamente sustituida en la posición 3 por un grupo amino, en la posición 4 por un 4-fluoro-2-metilfenil)piridin y en la posición 6 por un cloro proporcione algún efecto técnico diferente.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido D4 con el fin de obtener un compuesto alternativo?

Sin embargo, un compuesto intermediario piridina únicamente sustituida en la posición 3 por un grupo amino, en la posición 4 por un 4-fluoro-2-metilfenil)piridin y en la posición 6 por un cloro ya está divulgado en D1, puesto que menciona el compuesto 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridina como intermediario en procesos de síntesis (Página 39) Líneas 26-37.

Adicionalmente, D1 menciona que los derivados bicíclicos que contienen nitrógeno tienen actividad farmacológica, divulgando también los procedimientos para su preparación, a composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos psicóticos, en particular la esquizofrenia (Página 1) Línea: 1-5. Específicamente un compuesto 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridina empleado como intermediario para preparar 1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-A/-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinilciclopropanocarboxamida ya ha sido divulgado (Página 39) Líneas 26-37.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el compuesto intermediario del D1 en las sales de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

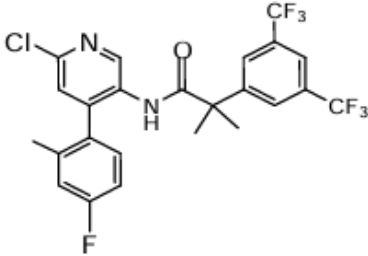
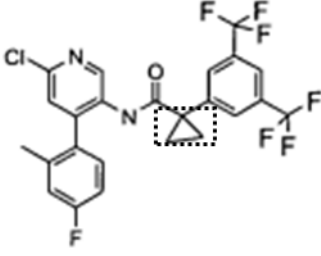
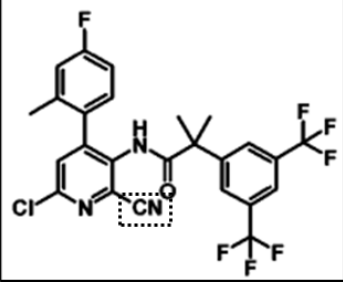
Asimismo, la reivindicación independiente 4 (NC2022/0006071 del 4 de abril de 2025) refiere a: “Un compuesto de fórmula (VII): (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D4
-------------------------------	----	----



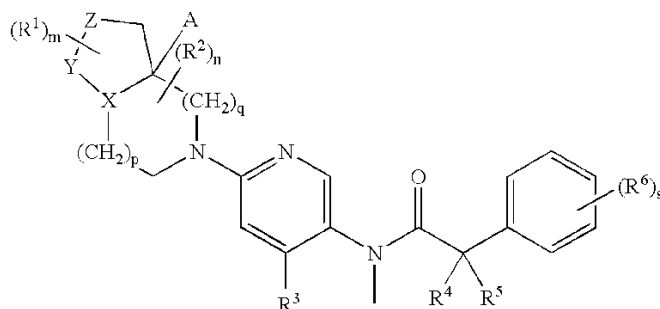
Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

Un compuesto de Fórmula (VII):	Formula general I	Compuesto 23
	 (Página 39) Línea: 29	 (Página 32) Párr: [0091]

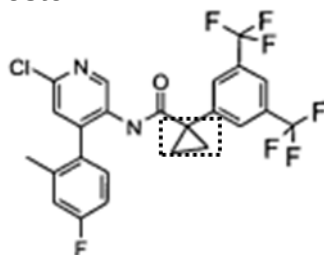
D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida la reivindicación 4, ya que divulga nuevos compuestos derivados bicíclicos que contienen nitrógeno con actividad farmacológica, procedimientos para su preparación, composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento relacionado a disfunciones sexuales como trastorno del deseo sexual, aversión sexual, excitación sexual y de erección sexual. (Página 15).

(I)



Formula general I (reiv 1 Pag 38)

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 4 y el compuesto VII divulgado en D1, consiste en dos metilos en el carbono que esta entre el grupo carbonil y el anillo aromático en el compuesto VII.



No hay evidencia de que el incluir dos metilos en el carbono que esta entre el grupo carbonil y el anillo aromático en el compuesto VII proporcione algún efecto técnico diferente.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido D1 con el fin de obtener un compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir dos metilos en el carbono que esta entre el grupo carbonil y el anillo aromático en el compuesto VII ya está divulgado en D4, puesto que menciona una serie de compuestos derivados de ciclohexilpridinas útiles como productos farmacéuticos, en donde se encuentran como precursor el 2-(3,5-bistrifluorometilfenil) - N- [6-cloro-2-ciano-4-(4-fluoro-2-metilfenil) piridin-3-il] isobutiramida en el compuesto 23 (Página 32) Párr: [0091].

Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir dos metilos en el carbono que esta entre el grupo carbonil y el anillo aromático divulgado en D4 en los compuestos de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 4. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2007028654	3 a 4	Nivel inventivo
D2	WO0216324	1 a 2	Nivel inventivo
D4	WO2015068744	1 a 4	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos de claridad en el capítulo reivindicatorio

Inicialmente bajo el oficio 180 de 8 de enero de 2025 se realizó una objeción en la solicitud de patente dado que las reivindicaciones carecían de claridad y los compuestos estaban definidos por su proceso de síntesis, además, se afectó la solicitud por falta de novedad y nivel inventivo. Como respuesta al requerimiento del examen de patentabilidad bajo el radicado NC2022/0006071 del 4 de abril de 2025 el solicitante realizó las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio:

- “Se eliminan las Reivindicaciones 1 a 6, 8 y 9”.
- “la nueva Reivindicación 1 corresponde a la antigua Reivindicación 7”.
- “se introduce la nueva Reivindicación 2 que reclama las condiciones descritas en los pasos (i), (iii), (iv) y (v) y la definición de X provenientes de las antiguas Reivindicaciones 2 y 4 a 6”.
- “las nuevas Reivindicaciones 3 y 4 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 10 y 11 respectivamente”.

Con los cambios efectuados se superan las objeciones inicialmente realizadas, sin embargo, ahora se destaca que las reivindicaciones presentan expresiones no limitativas y no se presentan las fórmulas (I), (II), (VI) y (IX), en especial del compuesto (IX) el cual no se indica el nombre u estructura en las reivindicaciones.

El solicitante argumenta que “En respuesta a estas objeciones, en primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular y únicamente con el objetivo de facilitar el trámite, se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 6, 8 y 9, la antigua Reivindicación 7 es ahora la Reivindicación 1 y se introdujo la nueva Reivindicación 2 que reclama las condiciones descritas en los pasos (i), (iii), (iv) y (v) y la definición de X provenientes de las antiguas Reivindicaciones 2 y 4 a 6. (...) Así, teniendo en cuenta las drásticas limitaciones realizadas, el proceso ahora reclamado en la Reivindicación 1 está definido mediante la secuencia de sus etapas y condiciones, dadas por los compuestos que reaccionan en cada etapa y los tipos de reacción requeridos para obtener los diferentes productos intermedios y llegar finalmente a obtener el compuesto de Fórmula (IX), por lo que considero completamente superada la objeción relacionada”.



Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

En relación con el argumento del solicitante, es importante precisar que un proceso de síntesis debe describirse y reivindicarse con una secuencia lógica y completa que incluya todos los pasos o etapas esenciales del método, así como las características técnicas necesarias para que el experto en la materia pueda reproducirlo de manera inequívoca.

Por esta razón, las reivindicaciones 1 a 6, 8 y 9, en su versión inicial de radicado NC2022/0006071 del 6 de diciembre de 2022, no cumplían con dichos requisitos, dado que no contenían la secuencia integral del proceso ni especificaban de forma clara las condiciones y transformaciones fundamentales en cada etapa. La supresión de estas reivindicaciones y la reorganización en una nueva estructura en las modificaciones radicadas el 4 de abril de 2025 bajo el No. NC2022/0006071, no implica una "drástica limitación" del alcance del proceso, como lo sostiene el solicitante, sino que corresponde a una presentación más concisa y coherente de la invención, evitando repeticiones innecesarias y asegurando que el proceso quede definido por las etapas esenciales y sus características técnicas.

En este sentido, los cambios introducidos en la solicitud no modifican la naturaleza del examen realizado, pero sí subsanan parcialmente la observación inicial. La objeción no se refiere al número de reivindicaciones ni a su forma de presentación, sino a la necesidad de que la invención esté plenamente respaldada por una descripción clara, completa y secuencial del proceso de síntesis. Las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas y estar enteramente sustentadas en la descripción, lo que no estaba garantizado en la versión anterior.

El solicitante también menciona que: *"No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, me permito señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo, se conserve el principio de unidad de invención, no haya arte previo que afecte su patentabilidad, como se demostrará más adelante en este documento. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones, como la definición particular de reactivos específicos que catalizan una reacción (que son del conocimiento de una persona medianamente versada en la materia), limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado (...) Así, al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado"*.

Tras la modificación del capítulo reivindicatorio del 4 de abril de 2025 bajo radicado No. NC2022/0006071, persisten objeciones relacionadas con el empleo de términos no limitativos y, especialmente, con la insuficiente descripción de las fórmulas (I), (II), (VI) y (IX). De manera particular, el compuesto de Fórmula (IX) no puede ser identificado con precisión a partir de la forma en que está redactada la reivindicación, ya que no se encuentra claramente definido ni por su nombre ni por su estructura. Esta falta de definición impide determinar con exactitud el objeto de la protección solicitada.

El solicitante indica que: *"De hecho, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como cualquier persona medianamente versada en la materia debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la*

Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. (...) Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. De acuerdo con lo anterior, el proceso para la preparación del intermediario (IX) se encuentra plenamente definido por sus características técnicas estructurales esenciales, a través de la definición limitada y estricta de sus etapas (pasos i) a v))”.

Se reitera respetuosamente al solicitante que las modificaciones introducidas no constituyen una limitación del alcance de la invención, sino que corresponden a una definición adecuada de un método de síntesis describiendo sus etapas y condiciones, así como los intermediarios presentes en ellas. En este sentido, las modificaciones presentadas permiten identificar un proceso de síntesis de los intermediarios de manera más clara y secuencial, razón por la cual algunas objeciones se dan por superadas.

No obstante, tal como se ha indicado previamente, se mantienen las observaciones en relación con el uso de términos no limitativos y con la falta de una descripción adecuada de las fórmulas (I), (II), (VI) y, en particular, del compuesto (IX), cuya estructura o denominación no puede identificarse con precisión en la redacción actual. Estas observaciones deben ser subsanadas para que pueda considerarse superada la objeción en su totalidad. Con todas estas consideraciones, se procedió a examinar el efecto de estas modificaciones en el examen de patentabilidad como sigue a continuación.

Argumentos de examen de patentabilidad

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la novedad de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“El Despacho considera que la Reivindicación 10 carece de novedad a la luz de WO2007/028654 (D1), donde las sales del Compuesto V ya se encuentran divulgadas en tal Documento (...) Para responder a esta objeción, es necesario mencionar que si bien la descripción 1 de D1 divulga el compuesto 6-cloro-4-(4-fluor- 2-metilfenil)-3-piridinamina, este no divulga ninguna de las sales reclamadas en la presente invención. A la luz de lo anterior, me permito resaltar que, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el Manual Andino de Patentes (MAP) exige que el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.1 Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la “divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”.2 En el presente caso, el documento citado no divulga todas y cada una de las características estructurales de las sales aquí reclamadas, por lo que su novedad debe ser reconocida”.*

Dada la modificación presentada el 4 de abril de 2025 bajo radicado No. NC2022/0006071 se da por superada la falta de novedad frente a D1. No obstante, cabe precisar que la invención carece de nivel inventivo. Como se evidencia a la luz de D4, la formación de sales de compuestos análogos ha sido ampliamente divulgada (Página 13, Párr: [0023] Compuesto 22), y se trata de una práctica rutinaria dentro del estado de la técnica para formar sales y compuestos farmacológicamente aceptables. La selección de una sal específica, entre las múltiples opciones disponibles y conocidas para mejorar propiedades como solubilidad, estabilidad o procesabilidad, no constituye un esfuerzo inventivo ni implica un salto técnico que exceda las capacidades de una persona versada en la materia.

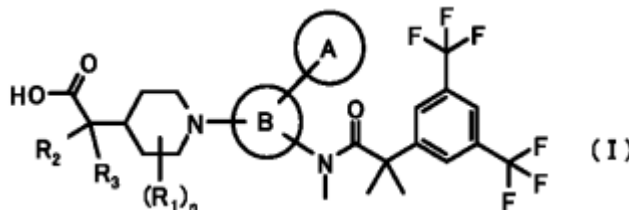
En cuanto al nivel inventivo el solicitante menciona que: *“Por otro lado, el Despacho argumenta que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas*

Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

de D1, WO02/16324 (D2) y WO2015/170693 (D3) (...) En primer lugar, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 7, puesto que divulga nuevos compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno y poseen actividad farmacológica, mencionando el ácido 1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]ciclopropanecarboxílico (400 mg, 1.34 mmol) se disuelve en diclorometano (6 ml), se adiciona cloruro de oxalil (0.24 ml, 2.68 mmol), seguido de dimetilformamida (5 µl, cat.). La solución fue agitada por 3 horas. La solución fue concentrado al vacío. El crudo fue disuelto en tolueno, 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinamina (380 mg, 1.61 mmol) fue adicionada, seguido por diisopropiletilamina (0.7ml, 4 mmol) y dimetilaminopiridina (164 mg, 1.34 mmol), y la solución se mantiene en caliente a 100 °C toda la noche (...) De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 7 y el proceso para preparar 1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinil]ciclopropanecarboxamida divulgado en D1 radica en la inclusión de las etapas para obtener el compuesto V. Sin embargo, el Despacho considera que no hay evidencia de que incluir estas etapas para la obtención posterior de un compuesto similar al IX proporcione un efecto técnico diferente al ya proporcionado en el objeto de D1 (...) Sin embargo, de acuerdo con el Despacho, D2 ya incluye las etapas para la obtención del compuesto V en procesos de síntesis derivados de fenil-piridina. También se menciona que el estado del arte ya divulga la reacción de cloración de compuestos aromáticos por medio de cloruro de fosforilo. Este método se basa en la activación de cloruro de fosforilo por medio de catalizadores ácidos de Lewis, para generar especies clorantes que reaccionan directamente con el núcleo aromático, según el documento citado a pie de página por el Despacho. El despacho reporta que esta reacción es empleada para llegar al compuesto IV a partir del compuesto III de la presente invención. Con base en lo anterior, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir las etapas divulgadas en D1 y D2 y el conocimiento de la reacción de cloración de compuestos aromáticos para obtener el compuesto IX de la Reivindicación 7. Adicionalmente, el Despacho indica que las Reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 9 no mencionan características que, junto con la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo al proceso”.

En atención al argumento del solicitante, el Despacho aclara que, bajo las modificaciones realizadas y la nueva caracterización más clara del proceso, el documento D3 ya no se emplea en el examen de patentabilidad. A la luz de la versión modificada, se observa que D4 constituye el estado de la técnica más cercano a la invención, pues enseña una ruta de síntesis de compuestos de fórmula (I) que son derivados de carboximetilpiperidina útiles como productos farmacéuticos (Página 13) Párr: [0027]. Más específicamente, se refiere a un derivado de carboximetilpiperidina o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene actividad antagonista del receptor de sustancia P/neuroquinina 1 (NK NER1) y es útil como agente preventivo o terapéutico para las náuseas y los vómitos (CINV) asociados con la administración de agentes anticancerígenos (Página 1) Párr: [0002].



Para llegar a este compuesto de Fórmula (I), se lleva a cabo la síntesis del intermediario (6), a través de un proceso de 2 etapas (Página 14) Párr: [0027-0029], que permite obtener el mismo intermediario en menos pasos, lo que la hace más eficiente en comparación con la reivindicación actualmente examinada.

Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

Por su parte, D2 divulga un método de síntesis de compuestos de fórmula (Ia) partiendo de una ciclopíridina con un sustituyente nitro en la posición 5, para efectuar las etapas de: (iii) reducir el grupo nitro a amina y (v) metilar la amina (Página 23) Esquema 14. D2 complementa las etapas que no contempla D4, partiendo de un compuesto base diferente que incluye un grupo nitro, lo cual aporta las reacciones necesarias para completar la secuencia. En este contexto, la persona versada en la materia estaría motivada a combinar las enseñanzas de D4 y D2 para llegar de manera obvia al compuesto reivindicado, siguiendo prácticas habituales de la técnica.

En consecuencia, si bien se reconoce que el solicitante mejoró la claridad y organización de la descripción del proceso en las modificaciones recientes, estas no alteran la conclusión respecto a la falta de actividad inventiva. La combinación de los documentos D4 y D2 continúa siendo suficiente para que el experto en la materia arribe al compuesto de la Reivindicación 7 sin requerir un esfuerzo inventivo ni un salto técnico.

El solicitante afirma que: *“En adición, el Despacho declara que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 11 en cuanto a que este divulga compuestos de Fórmula I (...) Fórmula I, donde la diferencia con el compuesto VII yace en la presencia de dos grupos metilo en el átomo de carbono entre el grupo carbonilo y al anillo aromático. Sin embargo, no hay evidencia de ningún efecto mejorado proveniente de estas modificaciones. (...) No obstante, D3 divulga la inclusión de dos metilos entre el grupo carbonilo y el anillo aromático del compuesto VII, al nombrar un grupo de compuestos derivados de ciclohexilpiridinas con utilidad farmacéutica y donde se halla el precursor el 2- (3,5- bistrifluorometilfenil) -N- [6-cloro-2-ciano-4-(4-fluoro-2-metilfenil) piridin-3-il]isobutiramida para la obtención de IX y sus derivados. Por lo descrito previamente, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir dos metilos en el carbono presente entre el grupo carbonilo y el anillo aromático, como lo divulga D3, en los compuestos de D2, obteniendo obviamente el objeto de la Reivindicación 11”.*

La Oficina observa que desde el oficio 180 de 8 de enero de 2025 se ha reconocido la novedad y falta de nivel inventivo pese a la modificación, ahora persiste con los documentos D1 y D4, en donde la diferencia principal entre el compuesto divulgado en D1 y el compuesto objeto de la Reivindicación 11 (Nueva reivindicación 4) radica en la presencia de sustituyentes metilo en posición específica, concretamente en el átomo de carbono situado entre el grupo carbonilo y el anillo aromático. Sin embargo, debe señalarse que la modificación de tales sustituyentes no se asocia con un efecto técnico inesperado ni con una mejora en las propiedades del compuesto. Tanto D1 como D4 muestran que variaciones estructurales de este tipo forman parte de las prácticas comunes en la química de diseño de análogos y no generan, por sí mismas, un resultado técnico adicional que pueda justificar actividad inventiva.

En este contexto, la inclusión de metilos en la posición indicada representa simplemente una opción de diseño estructural rutinaria, al alcance de una persona versada en la materia, que estaría motivada a realizar tales modificaciones a partir de las enseñanzas de D1, D4 e incluso D3, donde se divulgan análogos con cambios similares.

El solicitante también menciona una etapa que no se contempla en los documentos, frente a eso argumenta: *“En respuesta a la objeción del Despacho por una supuesta carencia de nivel inventivo de la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 7), es necesario reiterar que esta reivindicación ahora reclama el proceso detallado para la preparación de (IX). En particular, el proceso involucra una secuencia específica de transformaciones químicas, que incluyen: el acoplamiento del ácido 4-cloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona (I) con 4-fluoro-2-metilfenil borónico (II) para la obtención del intermediario III; la cloración del intermediario III con POCl₃ para obtener el compuesto IV; la hidrogenación*



Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

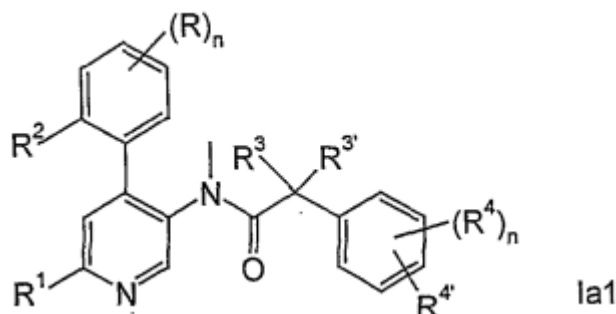
Ref. Expediente N° NC2022/0006071

catalítica del compuesto IV para formar el compuesto V; la acilación del compuesto V con cloruro de 2-(3,5- bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoilo para producto el compuesto VII; y la metilación del compuesto VII para obtener el compuesto IX (...) Así, a pesar de que D1 divulga derivados piridínicos y procesos de acilación, no describe la reacción específica requerida para la obtención del intermediario III o los pasos subsiguientes que llevan al compuesto IX. Adicionalmente, D1 tampoco menciona o sugiere la combinación de reactivos o condiciones necesarias para la producción del intermediario III y todos los pasos siguientes”.

Se reitera que pese a la modificación de la modificación de radicado No. NC2022/0006071 presentada el 4 de abril de 2025, si bien la reivindicación 1 (antigua Reivindicación 7) ahora es más detallada, no es suficiente para superar el nivel inventivo pues este sigue siendo afectado por la combinación de los documentos D1 y D4. En particular, el documento D4 enseña la obtención de los mismos productos finales a través de un procedimiento más eficiente, empleando un menor número de pasos. En consecuencia, aunque la redacción actual presenta la secuencia de transformaciones de manera más clara y detallada, ello no altera la conclusión previa: la persona versada en la materia estaría motivada a aplicar las enseñanzas de D4 para arribar al compuesto de la Reivindicación 1 sin necesidad de un esfuerzo inventivo.

El solicitante menciona que: *“Por otro lado, D2 se enfoca en los derivados de 4-fenil-piridina como los antagonistas del receptor NK-1. A pesar de que describe algunas reacciones de acoplamiento por catálisis con paladio, no sugiere una reacción específica de acoplamiento que produzca el intermediario III. D2 tampoco divulga las reacciones de cloración, hidrogenación catalítica o acilación, las cuales son requeridas para obtener el compuesto IX. De hecho, el compuesto III no se encuentra divulgado en el arte previo y su preparación a partir de 4-cloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona (I) y 4-fluoro-2-metilfenil borónico (II) representa una solución novedosa y en absoluto obvia. A diferencia de los documentos citados por el Despacho, el proceso reclamado ofrece un método particular claramente definido, eficiente y reproducible para la síntesis del compuesto IX con un alto grado de pureza y rendimiento”.*

El Despacho observa que, contrario a lo señalado por el solicitante, el documento D2 sí contiene etapas de reacción que corresponden a las mismas transformaciones incluidas en el proceso de la presente solicitud para la obtención de derivados de 4-fenil-piridina, como los antagonistas del receptor NK-1. En particular, D2 parte de una ciclopíridina con un sustituyente nitro en la posición 5 y contempla explícitamente: en la etapa (iii), la reducción del grupo nitro a amina, y en la etapa (v), la metilación de la amina, entre otros para obtener compuestos de fórmula (Ia1), como se ilustra en la Página 23, Esquema 14.



En este sentido, aunque D2 no divulga el intermediario III en los términos específicos de la solicitud, sí enseña pasos clave del proceso reivindicado, lo que evidencia que dichas transformaciones no constituyen una solución inventiva ni alejada de las prácticas comunes en la técnica. Por el contrario, la persona versada en la materia encontraría en

Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

D2 combinado con D4 una guía clara para llevar a cabo dichas etapas de manera rutinaria en el marco de la síntesis de derivados piridínicos.

El solicitante indica que: *“Adicionalmente, los Ejemplos 1, 3, 5 y 7 demuestran condiciones de reacción optimizadas que resultan en rendimientos de reacción mejorados (por ejemplo >90% en el Ejemplo 7), una selectividad mejorada, la minimización de subproductos no deseados y una reproducibilidad mejorada en múltiples lotes. Notablemente, el Ejemplo 3 (página 17) demuestra una etapa de hidrogenación catalítica superior que incrementa la pureza reduciendo la cantidad de impurezas a menos de 0,2%”*.

La Oficina reconoce que el solicitante tiene razón en destacar que las etapas individuales de su vía de síntesis muestran altos rendimientos y buena selectividad, tal como evidencian los ejemplos 3 y 7 demuestran condiciones optimizadas: el Ejemplo 7 reporta rendimientos muy elevados (> 90% en la etapa clave) y el Ejemplo 3 documenta una hidrogenación catalítica que mejora significativamente la pureza final (reduciendo impurezas por debajo del 0.2%). Estos hechos apoyan la afirmación del solicitante sobre la eficacia y reproducibilidad de las etapas individuales.

No obstante, y pese a esos altos rendimientos por paso, al comparar rutas globales es imprescindible considerar el número total de pasos y la selectividad acumulada para obtener el producto final. En ese sentido, D4 revela una ruta que alcanza el mismo inhibidor con menos pasos (dos pasos clave) y, por tanto, menor acumulación de pérdidas estequiométricas y menos impurezas intermedias. Desde el punto de vista práctico y de rendimiento global, una ruta con menos etapas y alta selectividad suele proporcionar un rendimiento global superior y procesos más cortos/robustos, aunque los pasos individuales de la ruta del solicitante sean muy eficientes.

El solicitante concluye en esta parte: *“...el proceso reclamado no es obvio a la luz del arte previo citado. Ni D1 ni D2 proveen enseñanzas o sugerencias claras para el diseño de una secuencia particular de pasos con las condiciones específicas incluyendo la producción de un producto intermedio novedoso que resulta en un método eficiente y reproducible para sintetizar el compuesto IX. La preparación del intermediario III involucra una novedosa reacción de acoplamiento bajo condiciones optimizadas (Ejemplo 1), la cual no está divulgada o sugerida en el arte previo. También es de notar que el proceso en general es capaz de producir un producto con características mejoradas, incluyendo estabilidad y selectividad mejoradas y una reproducibilidad aumentada. Estas características distintivas, junto con la ausencia de una motivación clara para combinar las divulgaciones de D1 y D2, confirman la naturaleza inventiva del proceso reclamado”*.

La Oficina agradece los argumentos presentados; sin embargo, de manera respetuosa reitera que bajo el nuevo examen y a la luz de las enseñanzas de D4 y D2, el proceso de síntesis carece de nivel inventivo y simplicidad. En particular, D4 ya divulga un método directo y altamente eficiente para la preparación del mismo inhibidor, reduciendo el número de etapas y logrando un rendimiento global más favorable. Asimismo, D2 enseña reacciones equivalentes de reducción y metilación en derivados de 4-fenil-piridina con sustituyentes nitro, lo que evidencia que dichas transformaciones eran conocidas y rutinarias para una persona versada en la técnica.

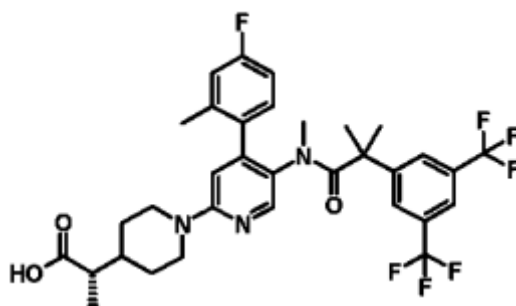
Si bien es cierto que los ejemplos de la solicitud muestran condiciones optimizadas y resultados reproducibles, dichas optimizaciones corresponden a mejoras esperables y no constituyen un salto inventivo. Al considerar el menor número de pasos y la alta selectividad revelada en D4, así como las etapas complementarias enseñadas en D2, la combinación de estas divulgaciones conduce de manera obvia al mismo compuesto final.

Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

El solicitante evidencia que D1 no tiene una alta similaridad con el objetivo del compuesto: *“En cuanto a la objeción relacionada con la Reivindicación 11, después de comparar los compuestos divulgados en el arte previo, el compuesto con Fórmula (I) presente de D1 (página 19) y el compuesto del Ejemplo 21 de D3 (página 38), es notorio que el compuesto en D1 carece de los grupos metilos en el átomo de carbono entre el grupo carbonilo y el anillo aromático, y el compuesto de D3 sí incluye esta característica estructural, pero incluye un grupo ciano (-CN) en el anillo piridínico. Considerando lo previamente descrito, es necesario mencionar que el compuesto VII posee unos efectos propios de su estructura única, en comparación con D1 y D3. En particular, este compuesto ofrece efectos técnicos notorios, incluyendo estabilidad química y afinidad farmacológica. Con fines ilustrativos, el Ejemplo 6 (página 23) demuestra que el compuesto VII exhibe una estabilidad metabólica aumentada in vitro, comparado con compuestos estructuralmente relacionados (...) Adicionalmente, la información en la página 24 del Capítulo Descriptivo muestra un 20% más de afinidad de unión con el receptor, lo que se traduce en un rendimiento terapéutico mejorado. Estas mejoras son críticas en la prolongación de la eficacia terapéutica y en la reducción de la frecuencia de administración, ofreciendo claras mejoras sobre compuestos ya conocidos”.*

En relación con el señalamiento efectuado, es importante precisar que dada la modificación D1 no constituye el estado de la técnica más cercano, pero no se da por superado el nivel inventivo, puesto que, D4 aborda de forma clara la misma finalidad farmacológica, mostrando resultados experimentales concluyentes que permiten valorar con precisión la actividad y selectividad de los compuestos. En particular, D4 evidencia en el Ejemplo 1 y Ejemplo 3 una muy alta afinidad hacia el receptor NK₁ (IC₅₀ en el rango 1–10 nM), acompañada de un fuerte antagonismo funcional. Asimismo, los Ejemplos 4 y 5 mantienen alta actividad, donde los sustituyentes metilo y metoxi contribuyen a estabilizar la interacción ligando-receptor. De manera destacada, el Ejemplo 11 (enantiómero S) sobresale por su selectividad y potencia superiores, superando claramente al enantiómero R del Ejemplo 12.



Ejemplo 11

Adicionalmente, los ejemplos que incluyen un grupo ciano (Ejemplos 6, 8 y 10) presentan actividad aceptable; sin embargo, en comparación muestran valores de IC₅₀ más elevados y un SPRR menos favorable, indicando que la introducción de este sustituyente no mejora la actividad frente al NK₁. El análisis estereoquímico reportado en D4 demuestra que el (S)-ácido propiónico es el enantiómero activo, confirmando así una selectividad estereoquímica clara que orienta la optimización de la serie.

A la luz de esta información, se hace evidente que el conocimiento aportado por D4 resulta determinante, pues ya proporciona compuestos con alta afinidad, selectividad y estabilidad funcional en el receptor NK₁, aspectos que limitan el carácter inventivo de la propuesta actual.

Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

Finalmente, respecto a la objeción sobre la Reivindicación 11 (nueva 4), si bien se comparan los compuestos de D1 y D3 (ahora D4), es notorio que el compuesto VII alegado combina características ya presentes en el estado de la técnica: D1 carece de los grupos metilos en el carbono adyacente al carbonilo, y D4 incorpora dicha característica, pero junto con un grupo ciano en el anillo piridínico. Como no existe un efecto técnico asociado como lo enseña D4 donde se evalúa sustituir o no con un grupo -CN, no resulta sorprendente, dado que D4 ya revela ejemplos con estabilidad metabólica mejorada y perfil farmacológico optimizado, en particular el (S)-enantiómero.

El solicitante argumenta que: *“Por otro lado, es necesario establecer que el objeto de la invención es un nuevo proceso de síntesis que involucra nuevos intermediarios para la síntesis de elinzanetant. Como tal, el arte previo más cercano sólo puede ser una divulgación relacionada con este fármaco, su síntesis y sus intermediarios. En relación con lo anterior, D1 en la descripción 24, página 51 divulga la síntesis de un precursor de elinzanetant empleando 2-[3,5 bis(trifluorometil)fenil]-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinil]-N,2-dimetilpropanamida y simplemente se refiere a A1 de WO 2005/002577 con respecto a su síntesis. A la luz de lo anteriormente mencionado, la Reivindicación 11 difiere de las divulgaciones del arte previo puesto que carece del grupo metilo en el enlace con el grupo amina”.*

Si bien se reconoce que el proceso reivindicado constituye una alternativa en la ruta de síntesis hacia elinzanetant, es necesario precisar que la comparación con el arte previo debe considerar no solo la novedad formal de los intermediarios, sino también la eficiencia global del proceso. En este sentido, D4 ya proporciona rutas sintéticas directas y optimizadas hacia compuestos con la misma finalidad farmacológica, incluyendo derivados con alta afinidad (IC₅₀ en el rango 1–10 nM), fuerte antagonismo funcional y perfiles de estabilidad favorables. Adicionalmente, D4 logra estos resultados mediante menos pasos de síntesis, lo cual implica un mejor rendimiento global, mayor selectividad y reducción en la generación de subproductos.

Por el contrario, el proceso reivindicado, aunque introduce intermediarios no descritos previamente, requiere un mayor número de etapas, lo cual impacta negativamente en la simplicidad, escalabilidad y eficiencia industrial. El hecho de que se deban incorporar pasos adicionales respecto a lo ya divulgado en D4 pone en evidencia que la ruta propuesta no representa una solución más ventajosa, sino una alternativa más extensa para llegar al mismo objetivo.

Finalmente, en relación con la reivindicación 4 (antigua reivindicación 11), se observa que la diferencia estructural (ausencia de un grupo metilo en el enlace con el grupo amina) no es suficiente para establecer un efecto técnico inesperado, ya que D4 muestra ejemplos con sustituyentes variables que mantienen elevada actividad y selectividad, reforzando que la optimización de tales modificaciones ya estaba contemplada en el estado de la técnica más cercano.

Frente al proceso el solicitante hace la siguiente anotación: *“Asimismo, se puede notar que los compuestos del arte previo son todos producidos a partir de condiciones extremas, como se puede observar en el proceso de síntesis enseñado en WO2005/002577. El Ejemplo 1 muestra cómo el acoplamiento amídico debe ser realizado en presencia de dimetilaminopiridina (compuesto altamente tóxico) para la activación catalítica, y la reacción debe realizarse a 120°C durante la noche. También se reporta que la producción del intermedio de reacción 4D (página 13), que refiere el intermedio de reacción 4A, requiere un paso adicional que emplea la base fuerte bis(trimetilsilil)amida que es costoso y altamente sensible a la humedad. Por el contrario, en el proceso de la presente invención, inesperadamente, la preparación de la metilamida permite tener unas*

Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

condiciones más suaves y favorables de reacción facilitando su realización. Como se observa en el Ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo, la reacción empleada para la producción del Compuesto VII puede ser llevada a cabo con temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente empleando una base aminopiridinica más segura (DCM)”.

Si bien se reconoce que el proceso reivindicado plantea una alternativa en la ruta de síntesis hacia elinzanetant, es necesario precisar que la comparación con el arte previo debe considerar no solo la novedad de los intermediarios, sino también las condiciones de reacción y la eficiencia global. En este sentido, debe resaltarse que D4 no recurre a condiciones extremas como las descritas en WO2005/002577, donde se utilizan agentes tóxicos (p. ej. dimetilaminopiridina) y temperaturas elevadas para activar el acoplamiento amídico. Por el contrario, D4 muestra que es posible alcanzar compuestos con alta afinidad (IC₅₀ en el rango de 1–10 nM), fuerte antagonismo funcional y perfiles de estabilidad favorables, empleando condiciones más suaves, reproducibles y de menor riesgo. El proceso reivindicado, aunque introduce ciertos intermediarios novedosos, requiere más etapas de síntesis en comparación con D4, lo que inevitablemente impacta en su simplicidad y rendimiento global. En otras palabras, la solicitud propone una ruta viable, pero más larga, hacia el mismo objetivo ya alcanzado de forma más directa y selectiva en D4.

El solicitante menciona que: *“Por lo tanto, la presente invención aporta un compuesto intermedio que permite la síntesis de elinzanetant con un esfuerzo reducido y condiciones más favorables de reacción mientras se reduce el desecho de compuestos altamente tóxicos, como las bases fuertes. Adicionalmente, la preparación del compuesto basado en la presente invención permite una síntesis más corta y eficiente del compuesto reclamado, promoviendo una metilación optimizada de la amina, evitando la necesidad de emplear engorrosamente un protector selectivo de NH₂ para la metilación individual seguida de la desprotección de este grupo antes de realizar el acoplamiento amídico”.*

Si bien se admite que la presente solicitud introduce un intermedio que puede facilitar ciertos pasos de la síntesis, es importante puntualizar que D4 ya demuestra rutas más directas y eficientes hacia el mismo objetivo, sin necesidad de recurrir a múltiples pasos adicionales o la protección desprotección de aminas. En efecto, aunque la invención alega una reducción en el empleo de reactivos tóxicos o protectores de grupos funcionales, lo cierto es que el número de etapas globales en la ruta reivindicada es mayor que en D4, lo que repercute directamente en el rendimiento total, la simplicidad y la escalabilidad industrial.

Finalmente, el solicitante expone que: *“De otra parte, es relevante llamar la atención sobre el MAP, que establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁴, como se ha demostrado que ocurre en el presente caso para el proceso y el compuesto reclamados. En el presente caso, el proceso de la presente invención y el compuesto intermedio obtenido no podrían ser predicho con base en los documentos citados ya que las características estructurales de sus pasos y sus características técnicas esenciales, así como los efectos técnicos que estas características proporcionan, no son motivadas mediante las enseñanzas del arte previo citado, y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir de dicho arte previo (...) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la*

Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

condujera directamente a desarrollar el proceso o el compuesto aquí reclamados, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido".

Es necesario aclarar que, tal como se evidencia en el presente oficio, dadas las enseñanzas de D1, D2 y particularmente D4 y como se evidenció en el nivel inventivo no hay un efecto asociado a las diferencias encontradas. En primer lugar, D1 ya divulga derivados piridínicos y procesos de acoplamiento amídico bajo condiciones conocidas, mientras que D2 enseña etapas equivalentes como la reducción del grupo nitro y la metilación de la amina en derivados de 4-fenilpiridina, pasos que corresponden directamente a los incluidos en la solicitud. Por su parte, D4 constituye el arte previo más cercano, al revelar rutas más directas y eficientes para la obtención del mismo inhibidor, con alto rendimiento y afinidad nanomolar hacia el receptor NK₁.

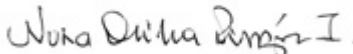
En este contexto, la solicitud no demuestra un efecto técnico adicional o inesperado frente a las soluciones ya conocidas: el proceso reivindicado involucra un mayor número de etapas y condiciones que, lejos de simplificar, lo hacen menos eficiente que lo enseñado en D4. Asimismo, las modificaciones estructurales de los intermediarios propuestos se encuentran dentro de la lógica de optimización rutinaria del químico medio, sin aportar ventajas impredecibles.

Por lo tanto, al confrontar la solicitud con las enseñanzas combinadas de D1, D2 y D4, queda claro que el proceso y los intermediarios reivindicados carecen de nivel inventivo, al representar únicamente una variante más extensa y menos ventajosa de lo ya divulgado en el estado de la técnica. En conclusión, aunque el proceso reivindicado es nuevo en cuanto a su ruta, a la luz de D4 como estado más cercano, carece de nivel inventivo al implicar un mayor número de pasos frente a procesos más simples, selectivos y eficientes ya reportados.

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 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.



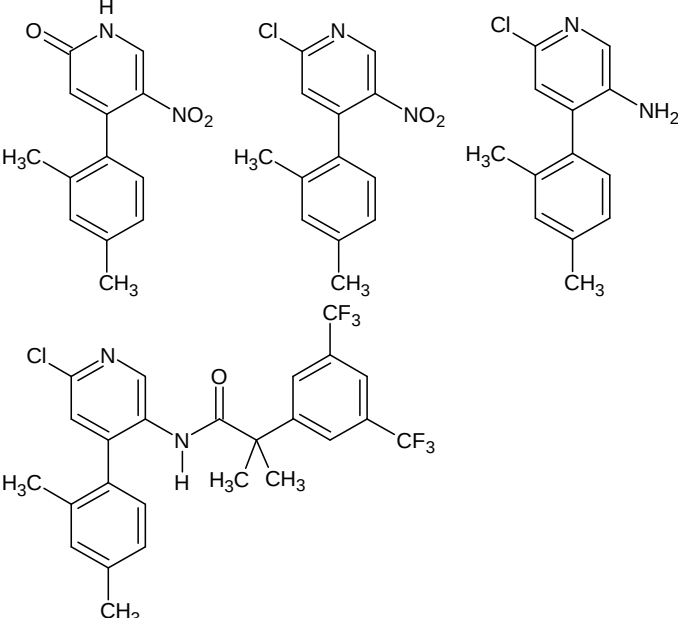
Nubia Milena Pinzon Ibañez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0006071		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2020/081476		9 de noviembre de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
15/11/2019				X					
Solicitante									
KANDY THERAPEUTICS LIMITED									
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 4
Palabras clave utilizadas	4-chloro-5-nitropyridine-2(1H)-ona AND 4-fluoro-2-methylphenyl boronic acid AND 4-(4-fluoro-2-methylphenyl)-5-nitropyridin-2(1H)-one AND 2-chloro-4-(4-fluoro-2-methylphenyl)-5-nitropyridine AND 6-chloro-4-(4-fluoro-2-methylphenyl)pyridin-3-amine AND 2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2-methylpropanoyl AND 2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-N-(6-chloro-4-(4-fluoro-2-methylphenyl)pyridin-3-yl)-2-methylpropanamide AND Amine reactions AND nitro OR nitro group AND reaction rate OR yield AND amide reactions AND reactions novel nitrogen containing bicyclic AND pyridine derivatives AND CIP AND Claims
Por estructura	
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 213/75, C07D 213/73
	CPC:

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⁾



Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

SIPI	-	-	-	-	-
ISA	WO2007028654	15-03-2007	3 a 4	(Página 39) Líneas 26-37	Y
	WO0216324	28-02-2002	1 a 2	(Página 23) Esquema 14	Y
	WO2015170693	20-04-2017	-	-	Y
	WO2007028654	15-03-2007	-	-	A
	WO2011023733	03-03-2011	-	-	A
	US2015011510	08-01-2015	-	-	A
	WO2006013050	09-02-2006	-	-	A
EPO	WO2016184829	24-11-2016	-	-	Y
	WO2005002577	13-01-2005	-	-	A
JPO	JP2013503134	31-01-2013	-	-	Y
	JP2018515445	14-06-2018	-	-	Y
	JP2009507801	26-02-2009	-	-	A
STNext	WO2015068744	09-03-2017	1 a 4	Todo el documento	Y
	WO2015170693	20-04-2017	-	-	Y
	WO2016161572	13-10-2016	-	-	A
	WO2016164286	13-10-2016	-	-	A
	WO2007028654	15-03-2007	3 a 4	(Página 39) Líneas 26-37	Y
CNIPA Patbase	CN107635557	26-01-2018	-	-	A
Patbase	US2018105518	19-04-2018	-	-	A
	US2017114071	27-04-2017	-	-	A
Origin	KR101540495	26-11-2010	-	-	A
	HU213626	28-04-1995	-	-	A
	WO2010089773	12-08-2010	-	-	A
ScienceDirect	Liu, C. ⁽¹⁾	01-2015	-	-	A
Springer	Dobrounig, P. ⁽²⁾	09-12-2016	-	-	A
GoogleScholar	Rodríguez, E. ⁽³⁾	2014	-	-	Y
⁽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://xxxxxxx.		⁽¹⁾ Liu, C., Zhang, S. K., Zhang, Y. X., & Jin, Z. L. (2015). Arylation of pyridine N-oxides via a ligand-free Suzuki reaction in water. Chinese Chemical Letters, 26(1), 55-57.			
		⁽²⁾ Dobrounig, P., Trobe, M., & Breinbauer, R. (2017). Sequential and iterative Pd-catalyzed cross-coupling reactions in organic synthesis. Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly, 148(1), 3-35.			
		⁽³⁾ Rodríguez, E. G., & Loza-Mejía, M. A. (2014). Cloración de compuestos heterocíclicos p-deficientes: Estudio sobre la cloración de la pirazino [2, 3-b] quinolin-10 (5H)-ona. Memorias del Concurso Lasallista de Investigación, Desarrollo e innovación, 1, 1-4.			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el		
“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.					



Oficio N° 16662 de 29 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	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: (27/09/2025)	

