

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18544 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006858

Señores
MERCK SHARP & DOHME LLC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “INHIBIDORES DE PEQUEÑAS MOLÉCULAS DE MUTANTE G12C DE KRAS”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/057496

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 27 de octubre de 2020.

PRIORIDAD: US 62/926,879 de 28 de octubre de 2019

US 63/030,014 de 26 de mayo 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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 26 de diciembre de 2022 bajo el número NC2022/0012873, 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 contar con compuestos que inhiban el mutante G12C de la proteína KRAS y que tengan utilidad como agentes terapéuticos.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea el desarrollo de ciertos compuestos heteroarilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 26 de diciembre de 2022 bajo el número NC2022/0012873.

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 23 no se considera patentable, teniendo en cuenta que reclama un uso particular de un método in vitro para inhibir la proteína G12C de KRAS, mediante la puesta en contacto de dicha proteína con el compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1–21, o con una de sus sales farmacéuticamente

Oficio N° 18544 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006858

aceptables. Por lo tanto, la reivindicación no constituye una invención de producto ni de procedimiento, sino que representa la aplicación y uso de un método, razón por la cual no cumplen con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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 la reivindicación 1 no es concisa, ya que incorpora un número excesivo de alternativas en la definición de varios radicales, lo que impide delimitar con claridad el alcance de la protección. En particular, el grupo L combina simultáneamente múltiples posibilidades (alquileo u heteroalquileo C1–C7, con hasta cinco sustituyentes de distinta naturaleza, y adicionalmente se permite de modo alternativo que dos sustituciones formen un anillo cicloalquilo C3–C6 con sus propias posibilidades de sustitución), generando un elevado número de combinaciones posibles. De igual forma, la definición de R3 mezcla una lista extensa de sustituyentes con la posibilidad alternativa de formar sistemas bicíclicos o espirocíclicos, lo que introduce ambigüedad sobre el alcance.

El grupo W2, descrito mediante varias fórmulas estructurales y subopciones para W2a y W2b, también carece de concisión, ya que la cantidad de combinaciones resultantes es desproporcionada. La situación se repite en la definición del anillo Cy, que puede ser un fenilo, un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros con hasta tres heteroátomos, o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con hasta cuatro heteroátomos. A ello se suma que cada sustituyente Ry puede ser halo, hidroxilo, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, ciano o hidroxialquilo. De forma similar ocurre con el anillo Cz, definido como fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros con hasta tres heteroátomos, y con los sustituyentes Rz, que se describen mediante otra lista de grupos. La combinación de estos elementos produce un número muy elevado de variantes sin que se delimite de manera concisa.

Aunque otros radicales como R1, R2 o los índices m, n, q y r presentan definiciones más breves, al interactuar con las alternativas anteriores contribuyen a la complejidad general de la reivindicación.

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

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de octubre 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° 18544 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006858

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2018119183	“KRAS G12C INHIBITORS AND METHODS OF USING THE SAME”	28 de junio de 2018
D2	WO2019051291	“INHIBITORS OF KRAS G12C AND METHODS OF USING THE SAME”	14 de marzo de 2019

D1¹ divulga compuestos inhibidores de KRAS G12C, los cuales pueden presentarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. También se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y un excipiente farmacéuticamente aceptable (Pág. 30-31).

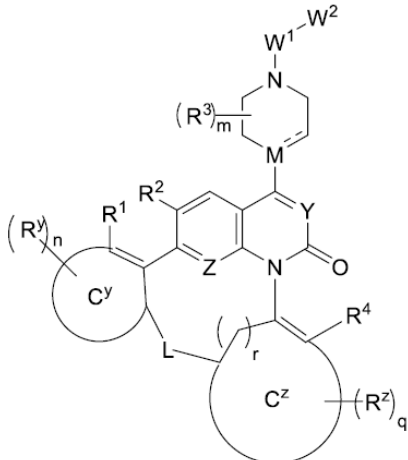
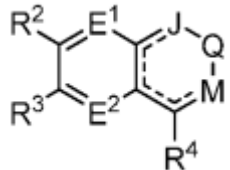
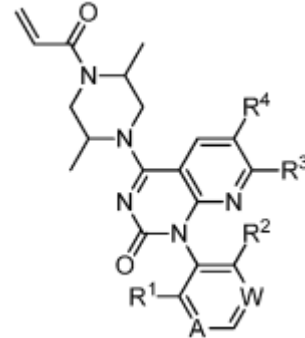
D2² divulga compuestos capaces de actuar como inhibidores del mutante KRAS G12C, así como composiciones que incluyen dichos compuestos. Además, describe el uso de los mismos para inactivar el mutante KRAS G12C y para el tratamiento de diversas condiciones patológicas, incluyendo condiciones oncológicas (Pág. 1).

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.

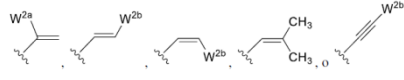
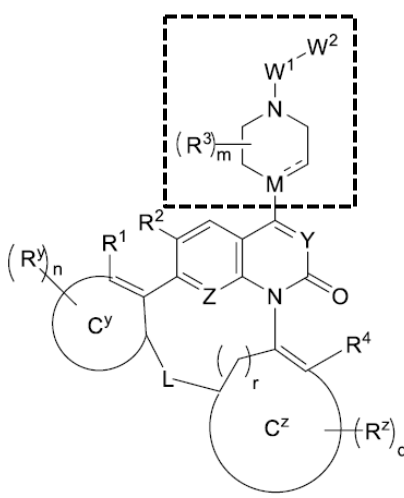
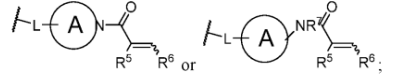
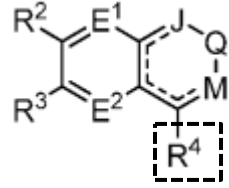
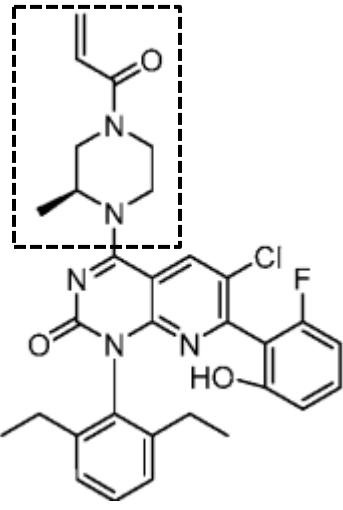
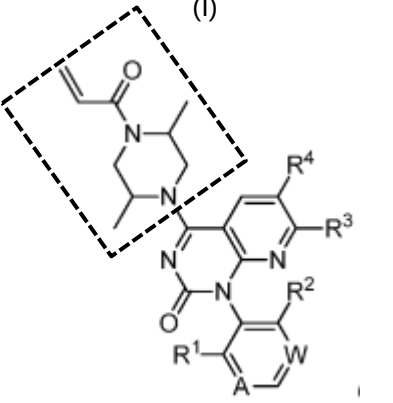
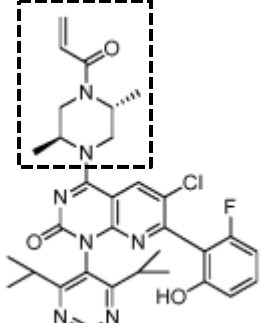
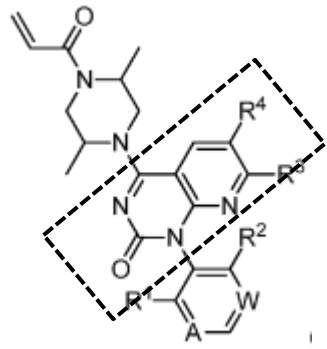
7.1. Nivel Inventivo

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 (NC2022/0012873 del 26 de diciembre de 2022) refiere a: “Un compuesto de la fórmula (I) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

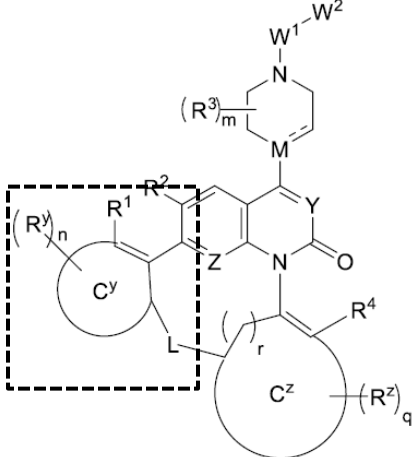
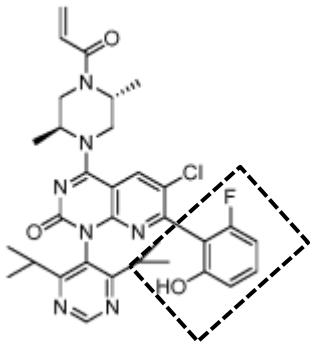
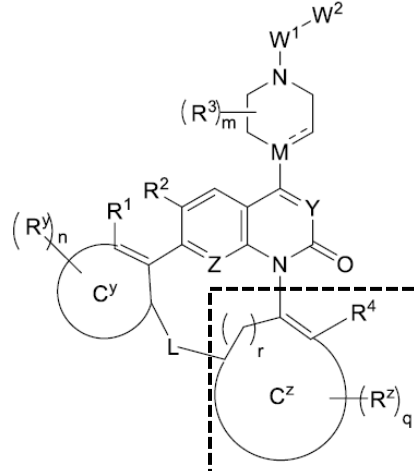
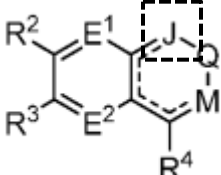
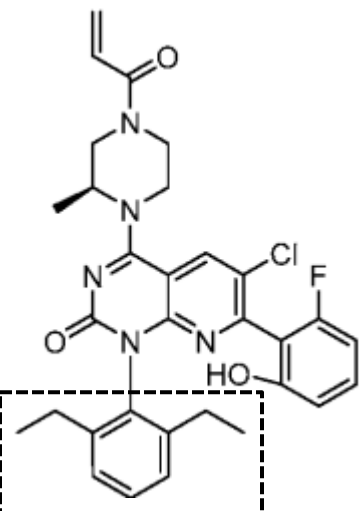
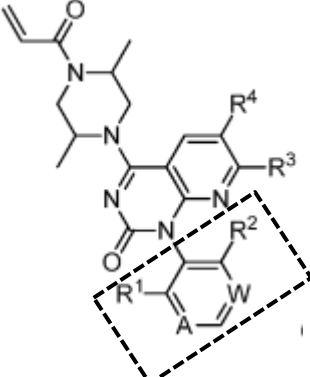
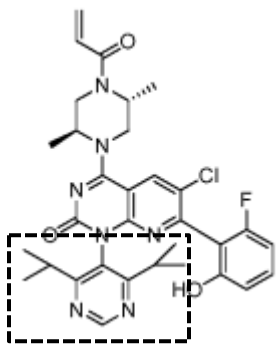
CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
(Reiv. 1) Un compuesto de la fórmula (I)	(Reiv. 4) Un compuesto que tiene una estructura de fórmula (II)	(Reiv. 1) Un compuesto que tiene una estructura de fórmula (I)
	 (Página 274)	 (Página 110)

Oficio N° 18544 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006858

Donde W1 es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$; W2 es un grupo de la fórmula:  En donde W2a es H, CH₃, F, ciano, CH₂OH, CH₂CH₂OH, o CH₂Br; W2b es CH₃, CH₂NH₂, CH₂N(H)CH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂-NH-ciclopropilo, M es C o N; la línea punteada en el anillo ilustrado que contiene M indica un enlace doble opcional; Cada R₃ es, de modo independiente: (a) alquilo C1-C₄, cianoalquilo C1-C₄, fluoroalquilo C1-C₄, hidroalquilo C1-C₄, alquilfenilo C1-C₄, oxo o carboxi; (b) o, alternativamente, dos sustituyentes R₃, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un sistema de anillo biciclo o espirocíclico de 3 a 6 miembros en donde el anillo ilustrado contiene M; El subíndice m es 0, 1, 2 o 3; 	(Reiv. 4) Donde R₄ es  El anillo A es un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros o un anillo bicíclico, puenteado, fusionado o espiro de 6 a 11 miembros; L es un enlace, alquileo C1-6, -O-C0-5 alquileo, -S-C0-5 alquileo, o -NH-C0-5 alquileo (...); R₅ y R₆ son cada uno independientemente H, halo, alquilo C1-C₆ (...)  (Página 274-275) Ejemplo 8-4 de la descripción:  (Página 86)	(Reiv. 1) Un compuesto que tiene una estructura de fórmula (I)  (Página 110) Ejemplo 8 de la descripción:  (Página 28)
En donde Y es N o C(H); Z es N o C(R₅); R₅ es H o halo; R₂ es H, CH₃, o halo;	(Reiv. 4) Donde E₁ y E₂ son cada uno independientemente N o CR₁; J es N, NR₁₀ o CR₁₀; M es N, NR₁₃ o CR₁₃; Q es CR₈R₉, C=CR₈R₉, C=O, C=S o C=NR₈ R₃ es halo, alquilo C1-3, -haloalquilo C1-C₂ (...);	(Reiv. 1) Donde R₄ es halo 

Ref. Expediente N° NC2022/0006858

de dicho alquileno o heteroalquileno pueden formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo CL, en donde dicho anillo CL es cicloalquilo C3–C6, y en donde dicho anillo CL no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 flúor; 		Ejemplo 8 de la descripción:  (Página 28)
En donde el anillo Cz es: (a) fenilo o (b) un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; Cada Rz es, de modo independiente halo, hidroxi, alquilo C1–C3, fluoroalquilo C1–C3, alcoxi C1–C3, ciano, o hidroxialquilo C1–C3; El subíndice q es 0, 1, 2, 3 o 4; y El subíndice r es 0 o 1; R4 es H, alquilo C1–C4 o cicloalquilo C3–C5; 	(Reiv. 4) Donde J es N, NR10 o CR10; R10 es alquilo C1-8, alquileno C0-3-ariloC6-14, alquileno C0-3-heteroarilo C3-14 (...);  (Página 274-275) Ejemplo 8-4 de la descripción:  (Página 86)	(Reiv. 1) Donde R1 y R2 son independientemente un alquilo C1-6 ramificado o lineal; A es independientemente N o CH; W es independientemente N o CH;  (Página 110) Ejemplo 8 de la descripción:  (Página 28)

Oficio N° 18544 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006858

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una serie de compuestos destinados para inhibir la proteína KRAS G12C, los cuales pueden formularse en composiciones farmacéuticas y utilizarse en métodos para el tratamiento del cáncer, incluyendo cáncer de pulmón, páncreas o colorrectal (Pág. 30-31).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D1, consiste en que la invención presenta una cadena que conecta directamente los anillos adyacentes al sistema heteroarilo central, generando una estructura fusionada, mientras que los compuestos de D1 carecen de dicha cadena de conexión y muestran ambos sistemas unidos sin la formación de un sistema policíclico.

El efecto que se logra al incluir específicamente una cadena que conecte directamente los anillos adyacentes al sistema heteroarilo central es una mejora en la actividad inhibitoria frente a la proteína KRAS G12C. En particular, los compuestos de la invención exhiben valores de IC₅₀ en el rango nanomolar, mientras que los compuestos de D1 presentan una actividad menor, con valores en el rango micromolar.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el producto divulgado en D1 para proporcionar compuestos con una mayor actividad inhibitoria frente a la proteína KRAS G12C?

Sin embargo, el incluir una sustitución con una cadena lateral en uno de los anillos adyacentes al sistema heteroarilo central, aportando mayor rigidez a la estructura y favoreciendo la disposición de los anillos en una orientación más definida, ya está divulgado en D2, el cual describe compuestos capaces de actuar como inhibidores del mutante KRAS G12C, utilizados para inactivar dicha proteína y tratar diversas condiciones patológicas, incluyendo condiciones oncológicas.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una sustitución con una cadena lateral en uno de los anillos adyacentes al sistema heteroarilo central del D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018119183	1-22	Nivel inventivo
D2	WO2019051291	1-22	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.



Oficio N° 18544 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006858

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 18544 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006858

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0006858		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/057496		27/10/ 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
28/10/ 2019				X					
Solicitante									
MERCK SHARP & DOHME LLC									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	23	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA

Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-22	
Palabras clave utilizadas	Pyridopyrimidin, KRAS, Small Molecule, G12C Mutant, Cancer, Heteroaryl Compounds, Cancer Treatment.	
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	Búsqueda estructural.	
	CIP:	C07D 471/04, C07D 498/04, A61K 31/522, A61P 35/00
	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⁾
SIPI	NC2020/0007244	30/10/2020	-	-	A
	NC2022/0003713	28/06/2019	-	-	A
ISA-EPO-Espacenet	WO2018119183	28/06/2018	1-22	Reiv. 4	Y
	WO2018217651	29/11/2018	-	-	A
USPTO	-	-	-	-	-
Patbase-Origin	WO2019051291	14/03/2019	1-22	Reiv. 1	Y
	WO2019141250	25/07/2019	-	-	A
	WO2017011920	26/01/2017	-	-	A
STN	WO2020259513	30/12/2020	-	-	A
	WO2021147967	29/07/2021	-	-	A
Orbit	WO2019099524	23/05/2019	-	-	A
Googlepatent	WO2015112809	30/07/2015	-	-	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://xxxxxxx.					
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					



Oficio N° 18544 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006858

“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: (10/10/2025)	