

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18549 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001357

Señores

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “INHIBIDORES DE SHP2 FOSFATASA DE TIPO PIRAZOLO[3,4-B]PIRAZINA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2020/057815.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 20 de agosto de 2020.

PRIORIDAD: GB, 1911928.8, 20 de agosto de 2019.

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 16 de septiembre de 2025 bajo el número NC2022/0001357, 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 desarrollar nuevos compuestos capaces de inhibir selectivamente la proteína tirosina fosfatasa SHP2, cuya actividad está implicada en diversas patologías humanas como el cáncer, al participar en la señalización anómala de receptores tirosina quinasa y en la regulación de vías inmunológicas clave. Actualmente, existe una necesidad clínica no satisfecha de inhibidores eficaces y selectivos de SHP2 que puedan ser utilizados en terapias antitumorales y otros tratamientos relacionados.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una serie novedosa de compuestos derivados de pirazolo[3,4-b]pirazina, especialmente formulados para inhibir selectivamente la SHP2. Dichos compuestos pueden ser empleados en la elaboración de composiciones farmacéuticas.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 16 de septiembre de 2025 bajo el radicado N° NC2022/0001357.

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:

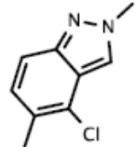
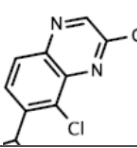
Oficio N° 18549 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001357

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

Esta oficina informa que las reivindicaciones 1, 2, 17 a 26, 28, 30 y 31 no son concisas, ya que las definiciones de los radicales R¹⁰ y del anillo A incluyen un número excesivo de alternativas estructurales de naturaleza muy diversa, sin que se delimiten adecuadamente subgrupos funcionales ni se indique un vínculo técnico común entre ellas. Esta amplitud impide establecer con claridad el alcance de la protección solicitada, en contravía del principio de concisión del artículo 26 de la Decisión 486.

Si bien algunas de estas alternativas pueden encontrarse representadas en los ejemplos de la descripción, muchas otras no cuentan con un soporte técnico suficiente, lo cual sugiere una generalización no justificada. A continuación, se presenta una tabla que detalla los sustituyentes definidos para R¹⁰ y A, junto con los ejemplos en los que se encuentran sustentados, lo cual evidencia la falta de respaldo para varias de las alternativas incluidas.

Grupo	Sustituyente	Ejemplos de soporte
R ¹⁰	-CH ₃ ,	1 a 4, 6 a 8, 15, 16, 20, 21
	-Cl	4, 8, 15, 16, 20
	-CH ₂ -CH ₃	5
	-O-CH ₃	9, 13, 14, 22
	-N-(CH ₃) ₂	10 a 12, 17
		25
A		26
		1 a 8, 15, 16, 20, 21
		9 a 14, 17, 22, 25, 26

Esta oficina informa que, la reivindicación 23 no es clara porque algunas de las estructuras markush reclamadas, parecen estar cortada, lo cual impide conocer el alcance de la reivindicación. Se sugiere que todas las estructuras sean legibles y estén completas para evitar malinterpretaciones.

Esta oficina informa que las reivindicaciones 40 y 41 no son claras ni concisas, dado que el preámbulo *"Una combinación farmacéutica que comprende..."* resulta impreciso, al no definirse de manera explícita si se trata de una composición farmacéutica, un kit, o algún otro tipo de formulación estructurada. Se sugiere especificar de forma clara el tipo de entidad reivindicada, siempre que dicha definición se encuentre debidamente sustentada en la descripción. Adicionalmente, las expresiones *"otros agentes terapéuticos"* y *"agentes contra el cáncer"* son términos funcionales ampliamente generales, sin que se delimiten los componentes específicos involucrados ni se proporcione una caracterización suficiente o un vínculo técnico común. Tampoco se presentan ejemplos en la descripción que sustenten tales combinaciones o que evidencien un efecto técnico asociado a ellas. Por tanto, se sugiere restringir las alternativas a aquellas combinaciones razonables que hayan sido sintetizadas, probadas o descritas en la descripción.



Ref. Expediente N° NC2022/0001357

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

4.2. Descripción

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

En primer lugar, la solicitud reivindica múltiples compuestos que comprenden una amplia variedad de sustituyentes en el anillo A y en el radical R¹⁰, sin embargo, solo se ejemplifican 26 compuestos, y no se presenta evidencia experimental que permita sustentar que las posibles variaciones razonables dentro del alcance de las reivindicaciones poseen una actividad biológica comparable, en particular frente a la inhibición de SHP2. Particularmente, la definición de R¹⁰ abarca desde sustituyentes simples (-CH₃, -Cl, -OH) hasta estructuras complejas como alquilosulfonas, aminoalquilen-ureas, alquenos ramificados con varios heteroátomos o sustituciones múltiples en anillos; y la definición del anillo A es igualmente extensa, pues comprende más de una decena de estructuras posibles, incluyendo sistemas heterocíclicos de cinco o seis miembros, aromáticos o no, con presencia opcional de uno o más heteroátomos (N, O, S). Estas amplitudes de alternativas resulta en una combinación de opciones químicamente disímiles, que supera de manera desmedida el soporte en sólo 26 compuestos; sin que se precise un criterio de agrupación funcional, ni se defina un vínculo técnico común entre ellas. En el campo de los compuestos farmacéuticos, pequeñas modificaciones estructurales pueden generar cambios drásticos en la actividad, por lo cual no puede presumirse que todos los derivados reivindicados compartan el mismo efecto terapéutico sin pruebas que lo demuestren.

En segundo lugar, las reivindicaciones 40 y 41 proponen combinaciones del compuesto de fórmula (I) con uno o más agentes terapéuticos, especialmente agentes contra el cáncer, pero la descripción no proporciona ningún ejemplo experimental de dichas combinaciones ni datos que evidencien un efecto técnico derivado de la interacción entre los compuestos. Esta omisión impide considerar que dicha materia haya sido divulgada de forma completa y reproducible.

Se recuerda que conforme al artículo 34 de la Decisión 486, cualquier modificación posterior a la solicitud deberá respetar el contenido técnico original, y no podrá incorporar materia que no haya sido divulgada inicialmente. Por lo tanto, no serán aceptadas modificaciones que intenten introducir descripciones o datos experimentales nuevos para subsanar estas deficiencias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de agosto 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2017210134	“Heterocyclic inhibitors of PTPN11”	07 de diciembre de 2017



Oficio N° 18549 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001357

D2	WO2019051084	“Shp2 inhibitor compositions and methods for treating cancer”	14 de marzo de 2019
D3	WO2018057884	“Shp2 phosphatase inhibitors and methods of use thereof”	29 de marzo de 2019

D1¹ divulga compuestos que pueden ser útiles como inhibidores de PTPN11 (SHP2) para el tratamiento o la prevención del cáncer y otras enfermedades mediadas por PTP. Se describen nuevos compuestos y compuestos basados en pirazolopirazinas, así como su aplicación como fármacos para el tratamiento de enfermedades (Resumen).

D2² divulga composiciones y métodos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos con inhibidores de SHP2, solos y en combinación con otros agentes terapéuticos tales como inhibidores de la vía RAS (por ejemplo, inhibidores de MEK); métodos para establecer planes de tratamiento apropiados para sujetos basados en la expresión de uno o más biomarcadores indicativos de sensibilidad al inhibidor de SHP2; y métodos para determinar la sensibilidad a un inhibidor de SHP2 basado en un estado de fosforilación de SHP2 (Resumen).

D3³ divulga compuestos y sus composiciones farmacéuticas, así como a métodos para inhibir la actividad de la fosfatasa SHP2 con los compuestos y composiciones de la invención. La presente invención también se refiere, entre otros, a métodos para suprimir el crecimiento de células tumorales, mejorar la patogénesis del lupus eritematoso sistémico y tratar diversos trastornos, como el síndrome de Noonan, la diabetes, la neutropenia, el neuroblastoma, el melanoma, la leucemia juvenil, la leucemia mielomonocítica juvenil, la leucemia mielomonocítica crónica, la leucemia mieloide aguda y otros cánceres asociados con la desregulación de SHP2, con los compuestos y composiciones de la invención, solos o en combinación con otros tratamientos (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.

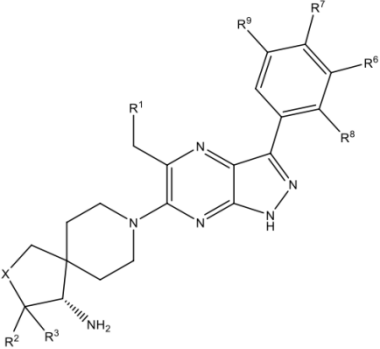
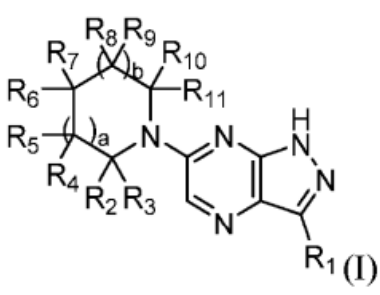
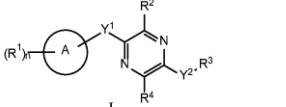
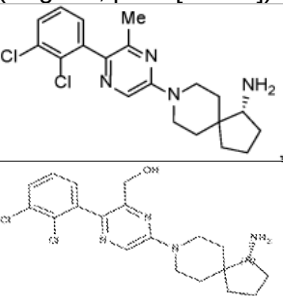
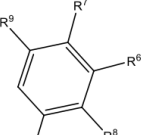
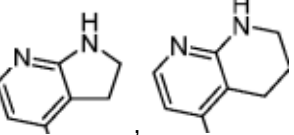
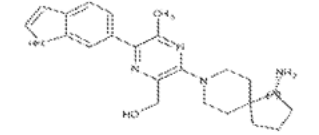
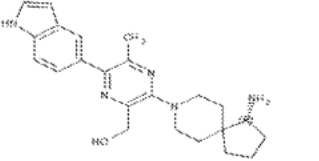
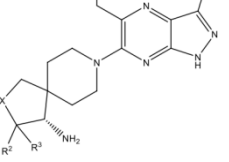
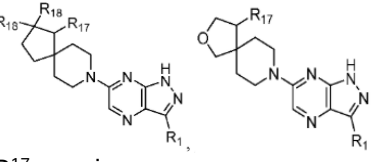
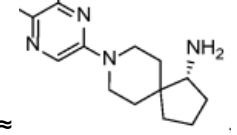
6.1. Nivel Inventivo

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 (NC2022/0001357 del 16 de septiembre de 2025) refiere a: “*Un compuesto de Fórmula (I) (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/e9/35/38/9fb230969485d0/WO2017210134A1.pdf>

² <https://patentimages.storage.googleapis.com/30/4d/4e/fb4640e7e470b2/WO2019051084A1.pdf>

³ <https://patentimages.storage.googleapis.com/0c/64/68/3f897eb84628d9/WO2018057884A1.pdf>

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un compuesto de fórmula (I) 	Un compuesto de fórmula estructural (I)  (Reiv. 1)	Compuestos de fórmula (I)  (Pág. 42, párr. [00120])  (Pág. 84, Comp. 31 ; Pág. 87, Comp. A-41)
 R⁶ y R⁷= se unen para formar un anillo A el cual se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹⁰ A = (ii) un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno (iii) un anillo heterocíclico no aromático de seis miembros que contiene nitrógeno	R₁ = arilo C₆₋₁₀ y un heteroarilo de 5-9 miembros que contienen de 1 a 4 átomos independientemente seleccionados de N, C(O), O y S; Dicho arilo o heteroarilo de R₁ está sustituido con 1 a 5 de R₁₂ (Reiv. 1)  (Pág. 154 y 155)	 ≈  (Pág. 92, Comp. A107, A110 ; Pág. 93, Comp. A-122)
R¹⁰ = halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄=O (oxo)	R¹² = halógeno, hidroxilo, amino ciano, alquilo C₁₋₄ (Reiv. 1)	≈ =O (Pág. 93, Comp. A-122)
 X = O o CR⁴R⁵ y R⁴⁻⁵ = H R²⁻³ = H	 R¹⁷ = amino R¹⁸ = H (Reiv. 3, 24)	 ≈ (Pág. 84, Comp. 31 ; Pág. 87, Comp. A-41)
R¹ = H o hidroxilo	No menciona	≈ H (Pág. 84, Comp. 31) ≈ OH (Pág. 87, Comp. A-41)
R⁹ = H R⁸ = halógeno	≈ H R₁₂ = halo (Reiv. 1)	≈ Cl (Pág. 84, Comp. 31 ; Pág. 87, Comp. A-41)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un compuesto de fórmula (I) basado en un esqueleto pirazolo[3,4-b]pirazínico, útil como inhibidor de PTPN11 (SHP2) para el tratamiento de enfermedades mediadas por proteínas tirosina fosfatasa, incluyendo diversos tipos de cáncer (pág. 1 y 4, párrs. [002] y [012]).



Oficio N° 18549 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001357

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el producto divulgado en D1 consiste en que la presente solicitud especifica que el radical R¹ en la estructura reivindicada es hidrógeno o hidroxilo, mientras que en D1 no se menciona dicha opción para esta posición.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el radical hidroxilo en R¹ o que sea hidrógeno para tener una cadena -CH₂-CH₃ proporcione un compuesto con un efecto técnico diferente al ya previsto en D1, puesto que los compuestos allí descritos exhiben una actividad inhibitoria comparable frente a SHP2. En efecto, D1 reporta valores de IC₅₀ frente a SHP2-E76K como 0,002, 0,075 y 0,039 µM, siendo algunos de los compuestos más potentes, 2, 38 y 50 respectivamente (págs. 160–163, Tabla 10). De forma análoga, la solicitud bajo examen reporta únicamente 26 compuestos evaluados, cuyos valores de IC₅₀ frente a SHP2 se encuentran en un rango entre 0,0053 y 0,028 µM (pág. 230, Tabla 2). Así, los valores más bajos de la solicitud (Ejemplos 4, 8, 18 y 20) son sustancialmente equivalentes a los mejores resultados de D1, sin evidenciar una mejora significativa en la potencia inhibitoria o en la selectividad celular (pERK IC₅₀ también dentro del rango 0,004–0,1 µM).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto inhibidor de SHP2 divulgado en D1 con el fin de obtener un derivado alternativo estructuralmente relacionado, manteniendo una actividad inhibitoria comparable?

Sin embargo, el incluir específicamente un grupo hidroxilo como sustituyente R¹ o que sea hidrógeno para tener una cadena -CH₂-CH₃ ya está divulgado en D2, el cual se refiere a inhibidores alostéricos de SHP2 con estructuras heterocíclicas análogas, que también presentan sustituyentes hidroxilo o H para formar un CH₃ en dicha posición equivalente dentro del núcleo aromático (Párr. [0122], Pág. 5; Párr. [0023] y [0024]). En D2, los compuestos A, B y C muestran valores de IC₅₀ frente a SHP2 entre 1,29 y 2,19 nM (pág. 165, Tabla 4), los cuales son significativamente potentes y se encuentran en el mismo orden de magnitud que los compuestos más activos de D1 (IC₅₀ 0,002–1 µM, págs. 160–163, Tabla 10) y de la solicitud bajo examen (IC₅₀ 0,005–0,028 µM, pág. 230, Tabla 2). D2 además enseña que la inhibición de SHP2 se logra mediante interacciones polares y de puente de hidrógeno en el sitio alostérico (pág. 163-164, párr. [00429]), lo que hace esperable que la introducción de un grupo hidroxilo incremente o mantenga la afinidad del ligando sin alterar su perfil farmacológico. En consecuencia, la selección de un grupo -OH como sustituyente en R¹ constituye una modificación rutinaria dirigida a optimizar la polaridad o la capacidad de enlace por hidrógeno, estrategia común en la optimización de inhibidores de proteínas tipo PTPN11.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el radical hidroxilo (-OH) o un H para formar un CH₃ como en D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo tanto, se considera obvia.

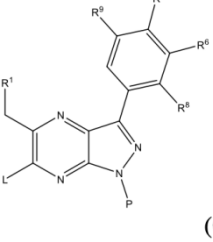
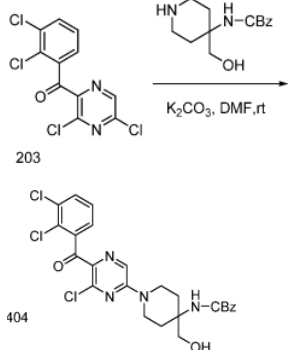
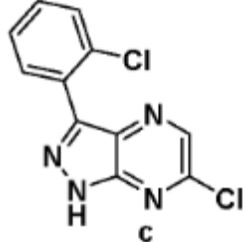
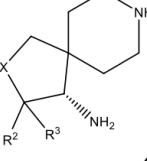
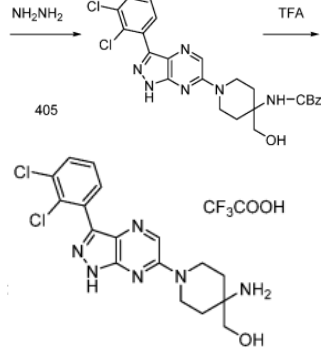
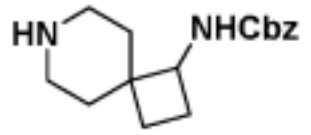
Adicionalmente, D1 menciona que se pueden formular terapias combinadas que comprenden la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno junto con los compuestos allí descritos (Pág. 41, párr. [0162]). También, D1 enseña composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto como los que allí se describen junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reivindicación 41).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 42 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Oficio N° 18549 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001357

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 43 (NC2022/0001357 del 16 de septiembre de 2025) refiere a: “Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 39, o un tautómero, estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo el cual comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 39, o un tautómero, estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo el cual comprende	Esquemas sintéticos [0335] Los siguientes esquemas se pueden utilizar para practicar la presente invención. (Pág. 73-74, párr. [0335])	Ejemplo 12: Preparación de 7-(3-(2-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-1-amina (Pág. 62, párr. [0163])
(b) acoplar un compuesto de fórmula (C) o un derivado protegido del mismo:  (C)	 203 404 (Esquema IV, Pág. 76, párr. [0340])	 (Pág. 62, párr. [0164])
con un compuesto de fórmula (D) o un derivado protegido del mismo, en donde X, R ² y R ³ son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I)  (D)	 405 (Esquema IV, Pág. 76, párr. [0340])	 (Pág. 62, párr. [0164])

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 43, ya que divulga diversos procesos de preparación de compuestos con núcleo pirazolo[3,4-b]pirazina, destinados a la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 11 (PTPN11 o SHP2) (pág. 74, párr. [0336]; pág. 75, párr. [0338]). En particular, D1 enseña reacciones de acoplamiento entre aminas protegidas y derivados halogenados de pirazina, seguidas de ciclación con hidrazina para la obtención del anillo pirazolo[3,4-b]pirazina, tal como se muestra en el Esquema IV (pág. 76, párr. [0340]). En dicho esquema, se describe la reacción entre una amina protegida (402/403) y un derivado halogenado de pirazina (203) en presencia de una base (K₂CO₃) y DMF, para obtener el intermedio 404, que posteriormente se trata con hidrazina para formar el producto 405.

La diferencia entre el proceso definido en la reivindicación 43 (ruta b) y el proceso divulgado en D1 radica en que la solicitud bajo examen especifica un acoplamiento



Oficio N° 18549 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001357

directo entre un compuesto de fórmula (C) y un compuesto de fórmula (D), donde el primero corresponde a un derivado amínico (protegido o libre) y el segundo a un derivado halogenado o con grupo saliente, sin requerir una etapa posterior de ciclación con hidrazina.

No hay evidencia de que especificar que la reacción de acoplamiento sea particularmente entre un compuesto de fórmula (C) y un compuesto de fórmula (D) proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que lograr obtener compuestos con efecto inhibitorio sobre SHP2 ya había sido previsto y demostrado en dicho documento. En particular, D1 muestra múltiples compuestos sintetizados mediante dichos métodos que son derivados de pirazolo[3,4-b]pirazina (Pág. 78-84, Tabla 1).

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

Sin embargo, especificar procesos de acoplamiento equivalentes entre halopirazinas y aminas protegidas o espirocíclicas, ya está divulgado en D3. En particular, el Ejemplo 10–11 (págs. 60–61, párrs. [0156]–[0157]) de D3 describe la reacción entre 2,3-dicloropirazina-2-ilmetanona y benzil ((4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato en DMAC, utilizando una base (como CsF o NaHCO₃) para formar el compuesto intermedio benzil ((1-(3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato. Del mismo modo, los Ejemplos 12–13 (págs. 62–64, párrs. [0163]–[0168]) muestran acoplamientos entre derivados de pirazolo[3,4-b]pirazina y aminas espiro, obteniendo compuestos como 7-(3-(2-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-1-amina, seguidos de una desprotección ácida para liberar la amina libre. Por tanto, la diferencia entre el proceso (b) de la solicitud y el de D1 ya había sido prevista en la técnica, pues D3 enseña explícitamente la posibilidad de realizar un acoplamiento directo entre un derivado halogenado del núcleo pirazolo[3,4-b]pirazina y una amina (lineal, cíclica o espirocíclica), sin necesidad de incluir una etapa de ciclación posterior.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar las condiciones de acoplamiento descritas en D3, en el proceso de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 43. Por lo tanto, se considera obvia.

De igual manera, D1 también divulga procesos que comprenden la reacción de acoplamiento entre un derivado halogenado del núcleo pirazínico y una amina protegida, bajo condiciones básicas y con posterior desprotección, tal como se observa en el Esquema IV (pág. 76, párr. [0340]), lo cual resulta equivalente al procedimiento definido en las reivindicaciones 45 y 46. Además, D3 confirma que este tipo de acoplamientos entre halopirazinas y aminas protegidas eran ampliamente conocidos en la técnica, utilizando condiciones análogas a las mencionadas en la solicitud (ver Ejemplo 10, párrs. [0156]–[0157]).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 44 a 46 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 43, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017210134	1 a 46	Nivel inventivo
D2	WO2019051084	1 a 42	Nivel inventivo
D3	WO2018057884	43 a 46	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En cuanto a la falta de claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de claridad y concisión de las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde manifestó en primer lugar que, *‘(...) 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 12, 13, 31 y 34 a 42. Adicionalmente, se eliminaron las referencias a “solvato” a lo largo de todo el Capítulo Reivindicatorio, así como se eliminaron las expresiones “por ejemplo” y “tal como” junto con la ejemplificación de posibles sustituyentes’.*

Una vez analizados los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Oficina aclara en primer lugar que se aceptan las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio radicado bajo el N° NC2022/0001357 del 16 de septiembre de 2025, ya que dicho capítulo reivindicatorio no amplía materia y cumple con lo requerido por el artículo 34 de la Decisión 486. No obstante, esta Oficina se permite indicar que la falta de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio aún continua siendo pertinente. Si bien se acepta la eliminación de varias reivindicaciones y se eliminan las objeciones frente a estas. Aún persisten faltas de claridad y concisión en el presente capítulo reivindicatorio.

En segundo lugar el solicitante señaló que, *‘(...) con respecto a la Reivindicación 1, me permito destacar que su alcance fue limitado. Particularmente, se limitó la definición de R^6 y R^7 a “ R^6 y R^7 se unen para formar un anillo A el cual se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{10} ”. De esta forma, considero que el nuevo alcance de esta reivindicación es completamente claro y conciso, pues no abarca una cantidad excesivamente amplia de posibles opciones sino, por el contrario, un número limitado y definido de posibles grupos funcionales que definen la estructura de los compuestos reclamados’.*

Respecto al segundo señalamiento del solicitante, esta Oficina considera que, si bien se limitó la redacción para establecer que *“ R^6 y R^7 se unen para formar un anillo A opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{10} ”*, la nueva formulación continúa incluyendo un número excesivo de alternativas estructurales para el anillo A y para los sustituyentes R^{10} . Tales alternativas abarcan una amplia variedad de grupos funcionales, heterociclos y sustituyentes de naturaleza diversa, sin una generalización razonable ni una relación estructural o funcional claramente definida entre ellos, lo cual impide determinar con precisión el alcance de la protección. Adicionalmente, al revisar la descripción y los ejemplos experimentales, se observa que solo un número limitado de combinaciones entre el anillo A y los sustituyentes R^{10} se encuentra debidamente sustentado. En la tabla adjunta en este examen (Sección 4.1. Reivindicaciones), se evidencia que la mayoría de las alternativas incluidas en la definición general de R^{10} no tienen soporte experimental, ya que únicamente 26 compuestos fueron efectivamente sintetizados y caracterizados.



Oficio N° 18549 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001357

En tercer lugar el solicitante argumentó que, “(...) en respuesta a la objeción de claridad sobre la Reivindicación 32, me permito destacar que es del conocimiento general en el campo de la oncología que las terapias de combinación son una práctica estándar, tal y como es evidenciado por Lu, et al¹. En consecuencia, es razonable reclamar protección para los compuestos individuales y en combinación con otros agentes contra el cáncer. Limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a los compuestos de Fórmula (I) no reflejaría el alcance completo de la presente solicitud”.

En relación con el argumento del solicitante, esta Oficina considera que, el hecho de que las combinaciones terapéuticas sean prácticas conocidas no implica que toda posible combinación de los compuestos de Fórmula (I) con cualquier agente antineoplásico esté adecuadamente descrita ni sustentada en la presente solicitud. La descripción no divulga ejemplos experimentales, estudios de sinergia, ni datos farmacológicos o de compatibilidad que demuestren la existencia de combinaciones específicas ni un efecto técnico derivado de las mismas. En consecuencia, al carecer de soporte experimental o técnico que permita identificar qué combinaciones concretas producen un efecto beneficioso o qué agentes terapéuticos son efectivamente compatibles.

En cuanto a la falta de suficiencia en la descripción

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de suficiencia en la descripción de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que, “(...) me permito mencionar que el Solicitante no está obligado a limitar la materia reclamada únicamente a lo que está descrito en los ejemplos, ya que los ejemplos de una solicitud de patente deben ser considerados como modos de realización ilustrativos de la invención, mas no limitativos. En efecto, los ejemplos descritos en efecto corresponden con ilustraciones prácticas del concepto inventivo desarrollado, pero no son la única forma de realización cubierta por tal concepto”. Agregó el solicitante que, “Para dar mayor claridad a ello, tomaré uno de los grupos más amplios, el Capítulo Descriptivo muestra que cuando R¹⁰ es el grupo más pequeño, i.e., un halógeno, y también cuando es el grupo más grande, tal como el grupo morfolina voluminoso, la actividad inhibitoria de SHP2 se mantiene. Por lo tanto, es posible afirmar que la relación estructura- actividad ha sido establecida por medio de los ejemplos, lo que demuestra que la materia reclamada corresponde a una generalización razonable de los compuestos ejemplificados”.

Ahora bien, una vez analizados los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Dirección encuentra que la falta de suficiencia en la descripción, aún continúa siendo pertinente en la medida que si bien los ejemplos descritos en una solicitud de patente tienen un carácter ilustrativo y no limitativo, su función es respaldar técnica y experimentalmente la generalización que se pretende proteger. En el presente caso, la descripción únicamente incluye 26 compuestos sintetizados y evaluados, los cuales representan variaciones puntuales de los sustituyentes R⁶, R⁷, R¹⁰ y del anillo A. Sin embargo, las reivindicaciones abarcan un número significativamente mayor de alternativas estructurales que no se encuentran soportadas experimentalmente ni justificadas mediante una relación estructura–actividad demostrada.

El argumento del solicitante, según el cual la actividad inhibitoria se mantiene cuando R¹⁰ varía desde un halógeno hasta una morfolina, no demuestra de manera suficiente que dicha tendencia se conserve para todas las combinaciones posibles de sustituyentes definidos en la reivindicación, especialmente considerando que cambios estructurales más drásticos pueden alterar la orientación electrónica, la polaridad o la conformación del compuesto, afectando su afinidad por SHP2.

Oficio N° 18549 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001357

En cuanto a la falta de nivel inventivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó en primera medida que “(...) el grupo fenilo se encuentra sustituido por un cloro en la posición correspondiente a R^6 en la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Por el contrario, en la Reivindicación 1 el grupo fenilo hace parte de un grupo bicíclico donde R^6 y R^7 se unen para formar un heterociclo que contiene nitrógeno (...) Como segunda diferencia, en la Reivindicación 1, la posición 5 del núcleo de pirazolo[3,4-b]pirazina es sustituida por $-CH_2CH_3$ cuando R^1 corresponde a hidrógeno o por $-CH_2CH_2OH$ cuando R^1 corresponde a hidroxilo. Sin embargo, la enseñanza o sugerencia directamente derivada de D1 es que dicha posición no debería estar sustituida, lo cual se encuentra reflejado en la definición del compuesto de Fórmula (I) en la Reivindicación 1 de D1” También agregó que, “(...) si bien D1 cubre de forma general un sustituyente de carácter bicíclico en la definición más amplia de R^1 , no existe evidencia de que dichos compuestos presenten actividad biológica” y que, “De hecho, la mayoría de los ejemplos proféticos, i.e., 39 de 46 ejemplos, también incluyen un grupo R^1 no fusionado. Sin embargo, de los compuestos allí descritos, solo 6 de los 46 incluyen un R^1 que posee un sistema cíclico fusionado”.

Respecto de las diferencias estructurales señaladas por el solicitante, esta Oficina considera que tales argumentos no son suficientes para demostrar la presencia de un nivel inventivo frente al documento D1. En primer lugar, el propio solicitante reconoce que D1 divulga compuestos con núcleos pirazolo[3,4-b]pirazina fusionados a un segundo anillo heterocíclico o aromático, es decir, estructuras bicíclicas análogas a las contempladas en la reivindicación 1. La definición de R^1 en D1 —que abarca un anillo C_{6-10} o un heteroanillo de 5–9 miembros con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de R^{12} , incluyendo heteroátomos N, O y S— cubre completamente el sinnúmero de variaciones del anillo A de la solicitud definido en la reivindicación 1.

Por tanto, las comparaciones puntuales que realiza el solicitante respecto a ejemplos específicos de D1 (por ejemplo, tipo de anillo fusionado, posiciones de fusión o ausencia de sustituyentes en R^8) no resultan determinantes, ya que la reivindicación 1 tiene un alcance estructural significativamente más amplio que abarca tanto los anillos fenílicos como los heterociclos fusionados de D1.

Adicionalmente, la definición de R^1 en la solicitud permite sustituyentes como $-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2OH$, los cuales son variaciones menores dentro del mismo tipo de cadena alquílica que ya se encuentra prevista en D2, sin evidencia de que tales modificaciones generen un efecto técnico inesperado o una ventaja demostrable sobre los compuestos previamente descritos.

En segunda medida el solicitante señaló que, “Teniendo claro el alcance de la materia reclamada en D2, es importante notar que este documento es aún más distante de la presente invención. Más específicamente, dicho documento no incluye un núcleo de pirazolopirazina, sino que presenta una unidad central de pirazina. Adicionalmente, no existe nada en D2 que sugiera la presencia del núcleo antes mencionado, sin mencionar que este núcleo debería estar presente y sustituido en la posición 5 y estar sustituido a su vez por un anillo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido. En vista de ello, es posible afirmar que la estructura de los compuestos divulgados en D2 no solo es completamente diferente a la estructura de los compuestos de la presente invención, sino que también difiere significativamente de los derivados de pirazolopirazina divulgados en D1. Por lo tanto, no existe relación directa que permita hacer algún tipo de comparación entre tales compuestos”.

Oficio N° 18549 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001357

En relación con las observaciones del solicitante, esta Oficina aclara que el documento D2 no fue considerado como el estado de la técnica más cercano, sino como un documento complementario que refuerza la previsibilidad de las modificaciones estructurales introducidas respecto de los compuestos divulgados en D1. Aunque D2 no presenta exactamente un núcleo de pirazolopirazina, sí divulga heteroarilos de seis miembros que contienen nitrógeno, estructuralmente análogos al sistema central de la presente solicitud, en los cuales se observa de manera consistente la sustitución con grupos CH_2OH o CH_3 , en posiciones equivalentes a las sustituciones reivindicadas en la posición 5 del núcleo de la solicitud. Dichos patrones pueden observarse, por ejemplo, en los compuestos A107 y A110 (pág. 92) y A122 (pág. 93) de D2.

Asimismo, D2 enseña que los anillos adyacentes al heteroarilo central —incluyendo bicíclos fusionados y espirocíclos— son estructuras recurrentes en inhibidores de SHP2, equivalentes a las contempladas en la definición del anillo A de la presente solicitud. En ese sentido, la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 resulta evidente para una persona normalmente versada en la materia, ya que ambos documentos apuntan a los mismos elementos estructurales y grupos sustituyentes asociados con la actividad inhibidora sobre SHP2.

En tercera medida el solicitante argumentó que, *“Como se observa en el Esquema 1, un compuesto arílico tal como el compuesto 5 sufre una reacción de acoplamiento cruzado para obtener un compuesto de Fórmula 2. El compuesto de Fórmula 2 sufre una reacción de sustitución con una amina, tal como el compuesto 4, seguida de la remoción del grupo protector para obtener el compuesto de Fórmula (I). Por lo tanto, a pesar de que D3 divulga varios métodos de síntesis, dicho documento no divulga específicamente las etapas (a) a (g) del método reclamado en la Reivindicación 43 de la presente invención. Por otro lado, es relevante mencionar que los compuestos de D3 también se diferencian notablemente de los aquí reclamados. En particular, los compuestos de dicho documento incluyen anillos fenilos y piridilos monocíclicos unidos al núcleo de pirazolo[3,4-b]pirazina”*.

En cuanto al tercer argumento del solicitante, esta Oficina aclara que el documento D3 fue considerado por las enseñanzas relativas al método de síntesis y no por la comparación estructural de los compuestos obtenidos. En este sentido, la objeción por falta de nivel inventivo frente a la reivindicación 43 se fundamenta en que D1 y D3, en conjunto, divulgan procesos equivalentes a las etapas (a) a (g) reivindicadas en la presente solicitud. En particular, D1 enseña el acoplamiento entre un derivado halogenado de pirazina y una amina protegida, seguido de desprotección o ciclación (Esquema IV, pág. 76, párr. [0340]), mientras que D3 describe acoplamientos análogos entre halopirazinas y aminas (incluidas las espirocíclicas) bajo condiciones básicas o metálicas (ver Ejemplos 10 a 13, págs. 60–64, párrs. [0156]–[0168]). Estos pasos corresponden funcional y químicamente a las etapas (a)–(d) y (f)–(g) de la reivindicación 43, por lo que el proceso reivindicado no introduce una modificación sustancial respecto de la técnica conocida. Adicionalmente, la reivindicación 43 divulga múltiples procesos de preparación de los compuestos reclamados, por lo que no es necesario que se encuentren descritos todos ellos en el arte previo, ya que tal como está redactado son posibles alternativas de síntesis.

Por tanto, el hecho de que los compuestos finales de D3 difieran parcialmente en los sustituyentes aromáticos o heteroaromáticos no resulta relevante, puesto que el análisis de nivel inventivo en este caso se centra en el método de obtención y no en la estructura de los productos obtenidos. En consecuencia, la argumentación del solicitante no



Oficio N° 18549 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001357

desvirtúa la conclusión de que las etapas del proceso reivindicado son obvias a partir de la combinación de las enseñanzas de D1 y D3.

Finalmente, el solicitante sostiene que los compuestos con sustituyentes en la posición 5 del núcleo ($-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{OH}$) no son obvios a la luz de D3 y que el Despacho estaría intentando fragmentar y combinar de forma arbitraria características aisladas de D1, D2 y D3 sin una relación técnica real. Alega que no existe enseñanza ni sugerencia explícita en esos documentos que motive a la persona versada en la materia a obtener los compuestos reclamados con su patrón particular de sustitución ni las etapas específicas del proceso reivindicado. Cita el Manual Andino de Patentes (MAP, 2022) para afirmar que el nivel inventivo en química se reconoce cuando una invención presenta una estructura inesperada o un efecto técnico impredecible, y que en este caso no habría una expectativa razonable de éxito para derivar los compuestos de la solicitud a partir de D1 en combinación con D2 o D3.

El solicitante también argumenta que el Despacho aplicó erróneamente el concepto de bioisosterismo, indicando que la sustitución de grupos como $-\text{OH}$ o $-\text{CH}_3$ no puede considerarse rutinaria sin un análisis detallado de parámetros electrónicos, conformacionales y fisicoquímicos (citando Patani *et al.*, 1996). Sostiene que los ejemplos de D2 y otros documentos solo muestran tendencias generales o “invitaciones a investigar”, pero no guían de manera inmediata ni inequívoca a la invención reclamada. Asimismo, manifiesta que el análisis de nivel inventivo del Despacho habría sido en retrospectiva, puesto que ninguno de los documentos citados divulga la estructura exacta ni las condiciones del proceso reivindicado, y que las conclusiones se habrían construido “como una colcha de retazos” a partir de fragmentos del arte previo. Afirma que no existe motivación clara en D2 o D3 para introducir el sustituyente R1 ni el anillo A como en la solicitud, y que cualquier intento de llegar a la invención habría requerido investigación y experimentación adicional excesiva.

Por último, frente a los argumentos finales del solicitante, esta Oficina considera que las observaciones presentadas no desvirtúan las conclusiones del examen de fondo. En primer lugar, el análisis realizado no se basa en una combinación arbitraria de documentos, sino en una relación técnica complementaria y coherente entre ellos. El documento D1 constituye el estado de la técnica más cercano, pues divulga compuestos con el mismo núcleo pirazolo[3,4-b]pirazina y los métodos de acoplamiento correspondientes, mientras que D2 y D3 se utilizan únicamente para reforzar la previsibilidad de las modificaciones estructurales y metodológicas aplicadas por la persona normalmente versada en la materia.

En segundo lugar, la introducción de sustituyentes como $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{OH}$ en la posición 5 no constituye un cambio técnico imprevisible ni un efecto inesperado. Tal como se demuestra en el examen, dichos grupos se encuentran ampliamente descritos en D2 en posiciones equivalentes dentro de heteroarilos de seis miembros, y su incorporación responde a estrategias rutinarias de optimización conocidas en el diseño de inhibidores de SHP2. En consecuencia, el razonamiento aplicado no incurre en análisis retrospectivo, sino que parte de enseñanzas explícitas y tendencias reconocidas en la técnica antes de la fecha de prioridad.

Asimismo, esta Oficina recuerda que la evaluación del nivel inventivo se realiza con base en el conocimiento general de la persona versada en la materia, no en la existencia de una estructura idéntica. La presencia de un efecto técnico impredecible o ventaja demostrable no ha sido evidenciada ni justificada experimentalmente por el solicitante, de modo que no se acredita un aporte inventivo más allá de la aplicación de modificaciones previsibles. Por tanto, se mantiene la conclusión de que las

Oficio N° 18549 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001357

reivindicaciones 1 y 46 carecen de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de D1, D2 y D3, de conformidad con el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

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.



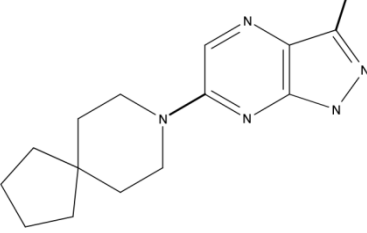
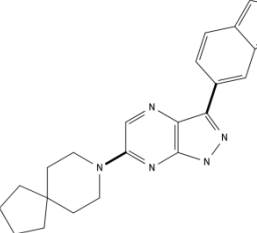
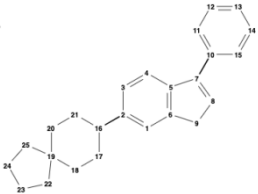
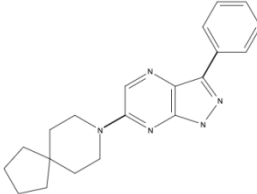
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 18549 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001357

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0001357		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2020/057815		20/08/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
20/08/2019				X					
Solicitante									
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD.									
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 46
Palabras clave utilizadas	 PYRAZOLO[3,4-B]PYRAZINE AND PD<20190820 AND INHIBITOR? AND CANCER AND COMPOUND AND TYROSINE AND PHOSPHATASE SHP2 COMPOUNDS INHIBITORS
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 487/04, A61P 35/00, A61K 31/4985

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	WO2019051084	14/03/2019	-	-	A
	WO2019075265	18/04/2019	-	-	A
	WO2019118909	20/06/2019	-	-	A
ISA	WO2017211303	14/12/2017	-	-	A
ISA STNext	WO2018057884	29/03/2018	43 a 46	Pág. 62, párr. [0163]-[0164]	Y
CNIPA STNext	WO2017210134	07/12/2017	1 a 46	Reivindicaciones 1, 3, 19 y 24	Y
STNext	WO2018218133	29/11/2018	-	-	A
	WO2018081091	03/05/2018	-	-	A
Patbase	WO2019051084	14/03/2019	1 a 42	Pág. 42, párr. [00120]; Pág. 84, Comp. 31 ; Pág. 87, Comp. A-41	Y



Oficio N° 18549 de 21 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001357

	WO2019067843	04/04/2019	-	-	A
Orbit	WO2018172984	27/09/2018	-	-	A
USPTO Google Académico	(¹) Bagdanoff, J. T., <i>et al.</i>	28/01/2019	-	-	A
	(²) García Fortanet, J., <i>et al.</i>	27/06/2016	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. <i>Volumen</i>(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		(¹) Bagdanoff, J. T., Chen, Z., Acker, M., Chen, Y.-N., Chan, H., Dore, M., Firestone, B., Fodor, M., Fortanet, J., Hentemann, M., Kato, M., Koenig, R., LaBonte, L. R., Liu, S., Mohseni, M., et al. (2019). Optimization of fused bicyclic allosteric SHP2 inhibitors. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i>, 62(4), 1781–1792. Recuperado de https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01725			
		(²) García Fortanet, J., Chen, C. H., Chen, Y.-N. P., Chen, Z., Deng, Z., Firestone, B., Fekkes, P., Fodor, M., Fortin, P. D., Fridrich, C., Grunenfelder, D., Ho, S., Kang, Z. B., Karki, R., Kato, M., et al. (2016). Allosteric inhibition of SHP2: Identification of a potent, selective, and orally efficacious phosphatase inhibitor. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i>, 59(17), 7773–7782. Recuperado de https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00680			
(²) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: 14/10/2025					

