

Señora

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI. - **GILEAD SCIENCES, INC.** -Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRIMIDIN PIRROLO [1,2-B] PIRIDAZINA COMO INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA-1 ASOCIADA A LA QUINASA-4 (IRAK4)**". - Clase: **C07D 487/04** - Expediente número **NC2021/0000153.**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 30 de julio de 2025.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el examinador en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **11974** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, y el nivel inventivo de la presente solicitud, dirijo su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales, no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

3.1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con el fin de subsanar las observaciones del examinador, el capítulo reivindicatorio fue modificado para reflejar la relación de dependencia entre las reivindicaciones 1 y 2.

En vista de lo anterior, el capítulo reivindicatorio permanece con **3 reivindicaciones**, que no amplían el alcance de la solicitud tal como se presentó originalmente, cumpliendo así con lo dispuesto en el artículo 34 de la Decisión Andina 486.

3.2. Objeciones al capítulo reivindicatorio

Con respecto al capítulo reivindicatorio, el examinador afirma que la reivindicación independiente 2 contiene todas las características técnicas esenciales de la reivindicación independiente 1, por lo que sugiere establecer la dependencia correspondiente.

A este respecto, por favor note que la reivindicación 2 fue modificada para depender de la reivindicación 1 como se sugirió. Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio modificado cumple plenamente con los requisitos del artículo 30 de la Decisión Andina 486.

4. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el examinador considera que las reivindicaciones 1 a 3 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de **D1** (WO2016210036) y **D2** (WO2015103453).

En este sentido, él considera que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención de la reivindicación 1, ya que revela un compuesto derivado de pirrolo-pirimidina útil como modulador IRAK4 (compuesto 193), siendo la diferencia entre el compuesto reivindicado y el divulgado en D1 la presencia de un grupo ciano (CN) y la configuración estereoquímica de los sustituyentes R¹ y R².

Sin embargo, en su opinión, no hay evidencia que demuestre que dichas diferencias produzcan un efecto técnico diferente en comparación con los compuestos divulgados en D1, cuyos valores de EC50 oscilan entre 1 y 75 nM.

En relación con esto, el examinador cita D2 para suplir las deficiencias de D1, ya que este también revela compuestos moduladores de IRAK4 que tienen fórmula (I), en donde R^2 es un alquilo C_{1-7} sustituido con -CN, y la configuración R/S de los sustituyentes correspondientes a R^1 y R^2 de los compuestos reivindicados.

Dado lo anterior, él concluye que un experto en la materia estaría motivado a incluir el grupo -CN y la configuración R/S de D2 en el compuesto de D1 para llegar al objeto de la reivindicación 1, considerándolo obvio. De modo similar, el examinador afirma que el mismo análisis se aplica a la reivindicación independiente 2, ya que esta comparte las características técnicas esenciales de la reivindicación 1, mientras que la reivindicación dependiente 3 no contribuye a la inventiva de las mismas, por lo que carece también de nivel inventivo.

Frente a las afirmaciones anteriores, declaro que **la presente invención no puede derivarse de manera obvia de D1 o D2, solos o en combinación**, teniendo en cuenta lo siguiente:

En primer lugar, es relevante destacar las diferencias entre los compuestos reclamados y los divulgados en D1:

Por un lado, se resalta que **D1 no enseña ni sugiere un grupo ciano unido al grupo -CR¹R²- de los compuestos reivindicados** (ver definición (i) de R^3 a lo largo de D1). Por otro lado, este documento se refiere a compuestos de *imidazo[1,2-b]piridazina*, en lugar de estructuras que tienen la subestructura de *pirrolo[1,2-b]piridazina* de la presente solicitud, es decir, la estructura del núcleo divulgada contiene un átomo de nitrógeno adicional, lo cual implica propiedades fisicoquímicas y biológicas diferentes sobre el mismo.

En relación con esto, se remarca que, aunque D1 enseña un compuesto que tiene una fracción de *pirrolo[1,2-b]piridazina* (compuesto 193), este es solo

LLOREDA · CAMACHO & CO

una *excepción* a la amplia divulgación de dicho documento, que *no* proporcionaría ninguna motivación para partir de dicho ejemplo y realizar las modificaciones necesarias para llegar a la invención actualmente reivindicada.

Lo anterior, considerando que i) el sustituyente -CN unido al grupo -CR¹R²- *no se enseña* en D1, y ii) al revisar los datos biológicos reportados en dicho documento, la persona versada en la materia puede evidenciar muchos otros compuestos ejemplificados que demuestran una actividad inhibitoria mayor que la del compuesto 193, lo cual *desalentaría* a dicha persona a tomar específicamente dicho compuesto como punto de partida.

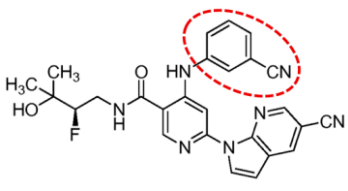
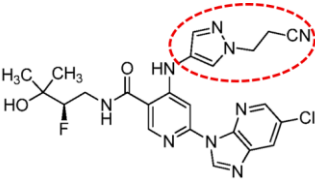
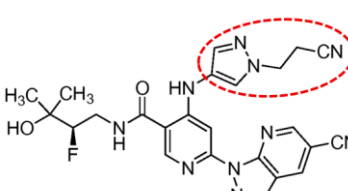
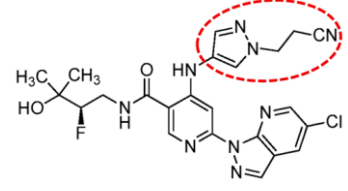
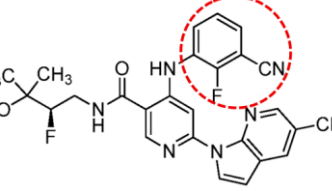
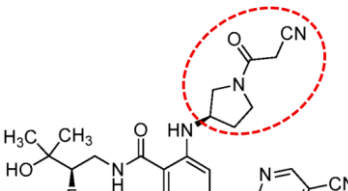
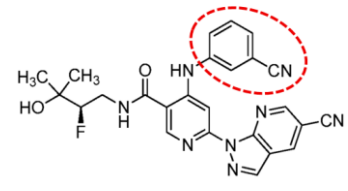
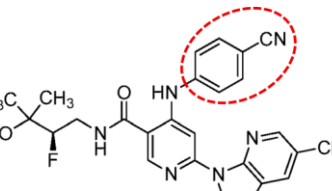
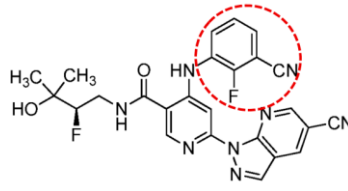
En consecuencia, dado que D1 carece de enseñanzas y sugerencias útiles para que la persona versada en la materia llegue a la invención reivindicada, se necesita un segundo documento (D2) para cubrir las deficiencias mencionadas anteriormente. Sin embargo, **D2 tampoco sugiere los compuestos reivindicados.**

Aunque D2 enseña que la fracción -CR¹R²- puede presentar un sustituyente -CN, esta opción es meramente una divulgación genérica. Esto se puede evidenciar en los ejemplos prácticos que se enseñan en dicho documento, los cuales son la guía real para un experto cuando se ve enfrentado al problema técnico en cuestión, ya que estos proporcionan los resultados que motivarían (*o no*) el partir de tales enseñanzas e intentar las modificaciones necesarias para obtener compuestos útiles como inhibidores de IRAK4.

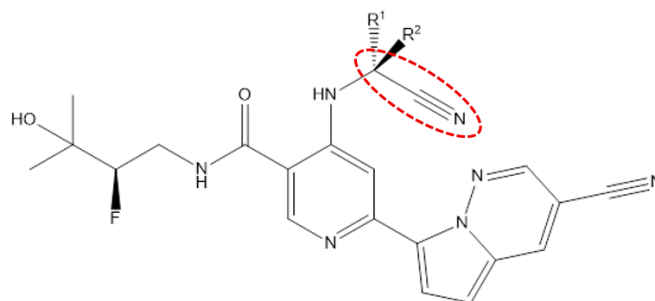
A este respecto, se puede ver en los ejemplos de D2 que **ninguno de los 646 compuestos ejemplificados enseña o sugiere el tipo de cadena ramificada de la fracción que contiene ciano tal como se reivindica actualmente en esta solicitud**, es decir, un grupo -CN unido a la fracción equivalente -CR¹R²- de los compuestos reivindicados.

LLOREDA·CAMACHO & CO

En relación con lo anterior, se destaca que solo unos pocos compuestos ejemplificados incluyen un grupo ciano dentro de dicha fracción - a saber, los ejemplos 66, 374, 376, 377, 430, 477, 522, 523 y 528 -, pero **ninguno de estos compuestos comparte la estructura de los compuestos reivindicados en la presente solicitud**. Dichos compuestos se reproducen a continuación para fácil referencia:

 <i>Compuesto 66 de D2</i>	 <i>Compuesto 374 de D2</i>	 <i>Compuesto 376 de D2</i>
 <i>Compuesto 377 de D2</i>	 <i>Compuesto 430 de D2</i>	 <i>Compuesto 477 de D2</i>
 <i>Compuesto 522 de D2</i>	 <i>Compuesto 523 de D2</i>	 <i>Compuesto 528 de D2</i>

Por otro lado, la estructura reivindicada es la siguiente:



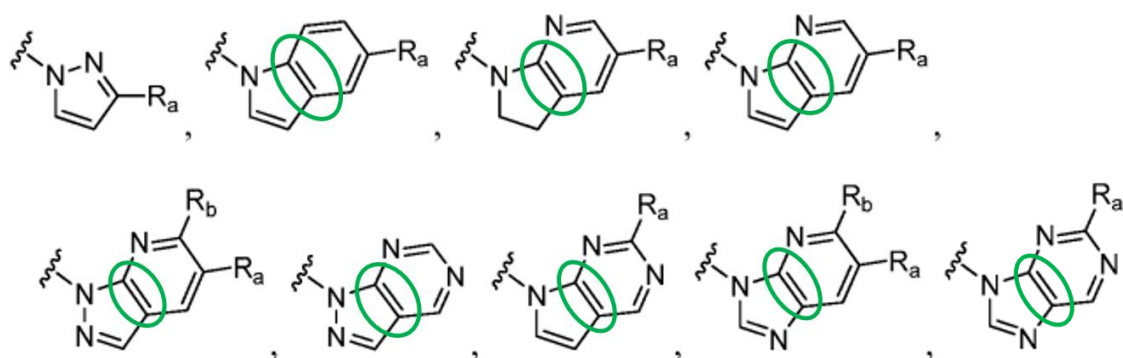
En este sentido, por favor tenga en cuenta que, en contraste con la estructura reivindicada, todos los ejemplos mencionados de D2 incluyen un grupo ciano unido a la cabeza de una subestructura que comprende un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico.

Sumado a lo anterior, estos nueve ejemplos representan solo alrededor del 1,4% del total de 646 ejemplos. En otras palabras, **D1 enseña 637 ejemplos que revelan subestructuras que carecen de un grupo ciano**, muchos de los cuales mostraron una mejor actividad biológica que los nueve ejemplos que comprenden un grupo ciano en la fracción mencionada (ver pp. 280-292 de D2). Teniendo esto en cuenta, dichos pocos ejemplos representan solo un pequeño subconjunto entre la variedad de posibles sustituyentes descritos en dicha solicitud, la cual tiene un alcance tan amplio, y no hay razón alguna para que una persona versada en la materia elija un sustituyente ciano, especialmente para una subestructura de cadena ramificada.

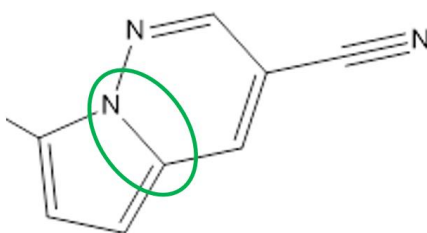
Adicionalmente, D2 revela muchas subestructuras de cadena ramificada – ver Ejemplos 1, 4, 5, 9, 11, 14, 15, 18-19, 21-22, 23, 33, 35, 37, 38-39, 42, 44, 45, 47, 48, 49, 52, 58, 63, 70, 72-81, 84, 89-102, 113-123, 125-131, 133, 137-138, 144, 146-150, 152-155, 157-158, 160-162, 164-291, 293-332, 334-335, 337, 339, 341-342, 346, 414-415, 417, 419-420, 422, 425-427, 432, 434, 435, 442, 444, 446-448, 452, 454, 461-462, 467, 478, 487, 494-508, 510-516, 518-520, 563-564, 566-569, 572-580 y 582-604 – ninguna de las cuales comprende un grupo ciano. La falta de un grupo ciano en estos *cientos* de

ejemplos en realidad sugiere distanciarse del uso de grupos ciano en subestructuras de cadena ramificada, lo cual también desalienta a la persona versada en la materia a elegir un -CN como sustituyente adecuado para tal posición.

Además de lo anterior, cabe destacar que la fracción HET de los compuestos de D2 tiene una estructura *diferente* a la fracción correspondiente de los compuestos reclamados. A este respecto, por favor tenga en cuenta que, si bien HET de D2 se puede seleccionar entre:



La estructura correspondiente de los compuestos reivindicados es



Como se puede ver en las estructuras anteriores (y en la gran cantidad de compuestos ejemplificados de D2), D2 no permite un anillo fusionado con un heteroátomo común a ambos anillos en esta subestructura, a diferencia de la subestructura presente en los compuestos reivindicados.

LLOREDA · CAMACHO & CO

Por lo tanto, este documento carece de enseñanzas y sugerencias suficientes sobre cómo llegar a las reivindicaciones actuales, incluso si se combinan con las enseñanzas de D1.

En este punto, es relevante resaltar que el criterio utilizado para evaluar la actividad inventiva es la *obviedad*, tal como lo establece el artículo 18 de la Decisión Andina 486. De hecho, como se indica en dicho artículo, si una invención no puede derivarse de manera obvia o evidente del estado de la técnica, entonces es inventiva. Por consiguiente, aunque la presencia de un efecto técnico inesperado o superior sería un indicio de la presencia de nivel inventivo, la actividad inventiva no puede limitarse en modo alguno a tal efecto técnico.

En este aspecto, es importante señalar que para concluir que un documento (o una combinación de documentos) anticipa obviamente una invención, se debe considerar la **motivación** que habría tenido una persona versada en la materia para consultar o utilizar dichas enseñanzas como punto de partida para cualquier modificación adicional. Por lo tanto, si se determina que la persona versada en la materia *no habría estado motivada* para consultar o modificar las enseñanzas del estado de la técnica, no se puede concluir que la invención reivindicada es obvia. En consecuencia, su nivel inventivo debe ser reconocido.

En vista de lo anterior, se recalca que no hay razón alguna por la cual persona versada en la materia adoptaría las enseñanzas de D1 y las modificaría utilizando las divulgaciones de D2, considerando los argumentos desarrollados a lo largo de este memorial.

Dicho de otro modo, **la persona versada en la materia no habría estado motivada a "incluir el -CN y la configuración R y S de D2 en el compuesto de D1"**, como lo afirma el examinador, teniendo en cuenta que la posición del grupo -CN de los ejemplos de D2 no coincide siquiera con la posición de dicho grupo en los compuestos reivindicados. Además, dicho documento no

serviría de base para el desarrollo de los compuestos reclamados, ya que este enseña estructuras centrales diferentes a las de la invención reivindicada.

En consecuencia, la única forma de considerar que los compuestos reclamados son obvios sería empleando un análisis retrospectivo, pues ninguno de los muchos ejemplos de D1 o D2 habría llevado a una persona versada en la materia a seleccionar específicamente un grupo -CN para la posición indicada antes de que fuese publicada la presente solicitud.

Sin perjuicio de lo anterior, cabe destacar que los compuestos actualmente reivindicados presentan un *efecto técnico inesperado y superior* sobre el estado de la técnica más cercano (D1), ya que estos muestran un perfil farmacológico mejorado en comparación con el compuesto del ejemplo A (ver la Tabla 3 de la presente solicitud, la cual proporciona datos biológicos para los compuestos de la invención, así como para el compuesto 193 de D1 – *ejemplo A* –).

A la luz de todas las consideraciones anteriores, manifiesto que el objeto de la presente solicitud sí es inventivo, cumpliendo así con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486.

5. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Por último, es deseo del solicitante requerir la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, en caso de que el señor examinador no considere suficientes los argumentos y modificaciones presentados en respuesta al Oficio No. 11974 para subsanar las objeciones allí planteadas.

6. Anexo a este memorial, presento:

- Copia de las páginas **78-79** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 3.1** del presente memorial, constituido por **3 reivindicaciones**.

LLOREDA · CAMACHO & CO

7. Adicional a esto, informo que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas, y al examen de patentabilidad adicional, se efectuaron el día de hoy.
8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señora Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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