

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

Señores
GILEAD SCIENCES, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRIMIDIN PIRROLO [1,2-B] PIRIDAZINA COMO INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA-1 ASOCIADA A LA QUINASA-4 (IRAK4)”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/041382

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 11 de julio de 2019.

PRIORIDAD: US 62/697,533 del 13 de julio de 2018.

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:

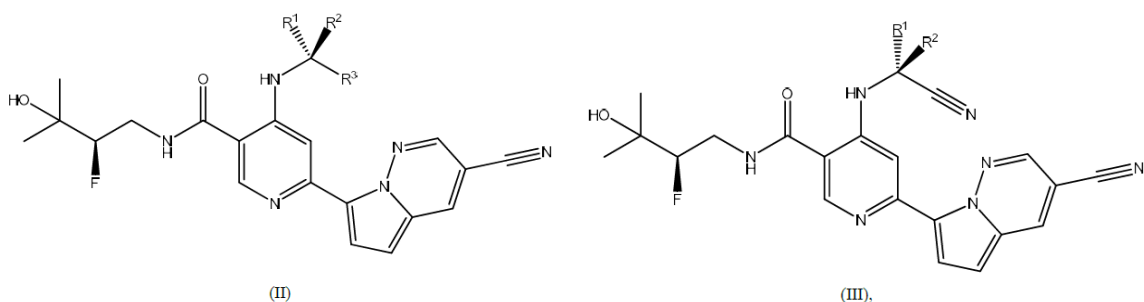
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el bajo el número , 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 nuevos compuestos que puedan actuar contra el cáncer (pág. 2, líneas 23 a 28).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea compuestos derivados de pirimidin pirrolo [1,2-b] piridazina de formula (II) y (III) como inhibidores de la Interleucina-1 asociada a la quinasa-4 (IRAK4).



(pág. 5, línea 1 y pág. 6 línea 1).

Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 22 de octubre de 2025 radicadas bajo el número NC2021/0000153.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 13 de julio de 2018, 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	WO2016210036	“Heteroaryl substituted aminopyridine compounds”	29 de diciembre de 2016
D4	WO2013106612	“Heterocyclic-substituted pyridyl compounds useful as kinase inhibitors”	18 de julio de 2013

D1¹ divulga compuestos de formula (I) y sales de los mismos que son usados como moduladores de IRAK4, además de composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, siendo útiles en el tratamiento, prevención o ralentización de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, o en el tratamiento del cáncer (resumen).

D4² enseña compuestos útiles como inhibidores de quinasas, incluyendo la modulación de IRAK-4. Se proporcionan compuestos piridílicos sustituidos heterocíclicamente, composiciones que contienen dichos compuestos y métodos para su uso. (Resumen).

5. 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.

5.1. 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 (NC2021/0000153 del 25 de octubre de 2025) refiere a: “Un compuesto (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

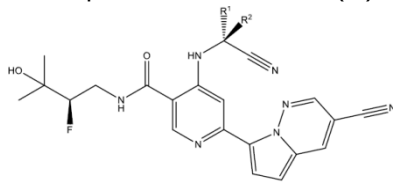
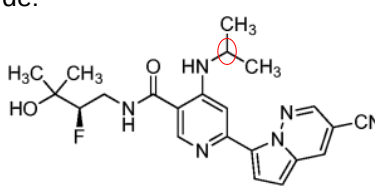
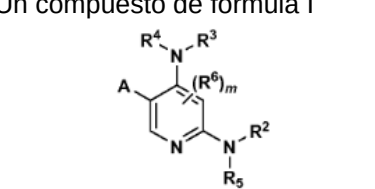
CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D4
-------------------------------	----	----

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/ef/79/a7/e5800307f02601/WO2016210036A1.pdf>
²<https://patentimages.storage.googleapis.com/72/10/6e/c669e63f45ef98/WO2013106612A1.pdf>

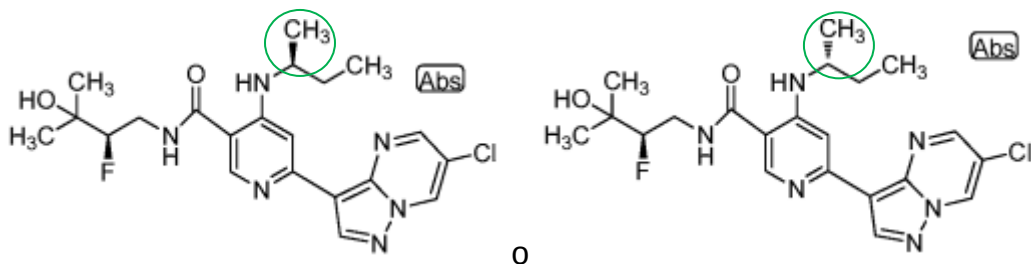


Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

Un compuesto de la fórmula (III):  (III) o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo deuterado del mismo, donde: R¹ es H, D o metilo, R² es H, D o metilo.	Un compuesto que se selecciona de:  O una sal farmacéuticamente aceptable. (pág. 186, ej. 193 y reiv. 1)	Un compuesto de fórmula I  Donde:  A es , R s H; R² y R⁵ son H, aril C6-10, entre otros; R⁶ es H, entre otros; R³ es alquilo C1-6 sustituido con 0-3 R^{3a}, donde R^{3a} puede ser CN, entre otros; R⁴ es H, alquilo C1-4; entre otros. (Reiv. 1)
--	--	--

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un compuesto derivado de amino piridina, donde la configuración de los sustituyentes seguidos al C unido a NH puede ser R o S como se muestra a continuación:



Estos compuestos presentan actividad farmacológica como moduladores de la proteína quinasa 4 asociada al receptor de interleucina-1, también denominada IRAK4 (resumen y pág. 186, ej. 193).

La diferencia entre el compuesto definido entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en que se incluye un grupo ciano en vez de un hidrógeno o un metilo.

No hay evidencia de que el incluir el grupo ciano proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaban los compuestos de D1, puesto que los compuestos moduladores de IRAK4 con un EC₅₀ en un rango de 1 a 75 nM, ya había sido previsto en dicho documento (pág. 217 a 227).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en el documento D1 con el fin de proporcionar otra molécula moduladora de IRAK4 alternativa?

Sin embargo, el incluir el grupo CN o ciano, ya está divulgado en D4 que se refiere a compuestos derivados de amina piridina sustituidos con alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un grupo CN, entre otros, donde los compuestos presentan actividad moduladora de IRAK4 (Resumen y reiv. 1).

Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el grupo –CN del D4 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, D1 muestra una composición farmacéutica que comprende un compuesto junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable (reiv. 10).

Las reivindicaciones 2 y 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación 1, aporte nivel inventivo al compuesto reivindicado, por lo cual se considera que también carecen de nivel inventivo.

6. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016210036	1 a 3	Nivel inventivo
D3	WO2013106612	1 a 3	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Frente al nivel inventivo

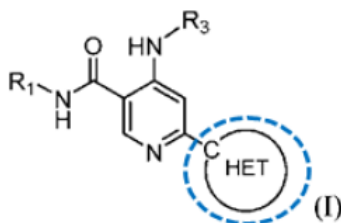
El solicitante presenta los siguientes argumentos:

“Ante las afirmaciones anteriores, me gustaría manifestar mi desacuerdo con la posición del examinador, ya que la invención reclamada no puede derivarse obviamente de la combinación de D1 y D3, y también tiene un efecto técnico inesperado asociado a su diferencia con D1 que no está previsto por el estado de la técnica.

*En primer lugar, me gustaría enfatizar que, para evaluar el nivel inventivo, el examinador debe tener en cuenta la **motivación** de la persona versada en la materia para realizar las modificaciones necesarias al estado de la técnica, independientemente de si esa persona posee las habilidades o herramientas necesarias para llevarlas a cabo o no. En otras palabras, el examinador debe evaluar **por qué** la persona cualificada haría las modificaciones necesarias, no **cómo** o **si puede** hacerlas.*

Tras aclarar lo anterior, ahora llamo su atención sobre los siguientes comentarios que ponen de relieve las deficiencias de D1.

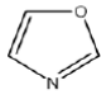
En primer lugar, me gustaría señalar que D1 se refiere a compuestos de la Fórmula I, en los que la estructura central tiene un grupo en anillo llamado "HET" en la misma posición que la pirrolidazina de esta aplicación, como se resalta a continuación en azul:



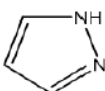
donde, según su especificación, la HET puede seleccionarse entre las siguientes:

Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

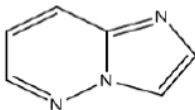
Ref. Expediente N° NC2021/0000153



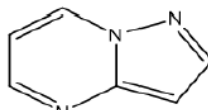
Oxazol



Pirazole



imidazo[1,2-
b]pirazina

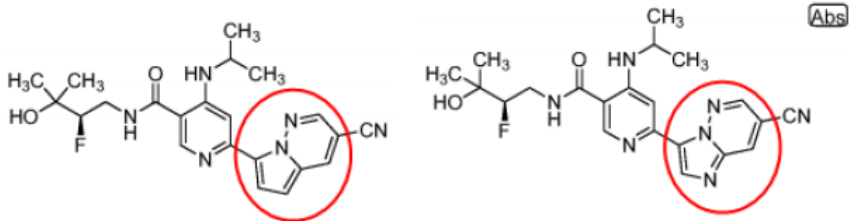


Pirazolo[1,5-
A]pirimidina

Como puede verse, el núcleo de pirrolo-piridazina requerido por esta solicitud no se considera dentro de las posibilidades para "HET".

De hecho, D1 divulga 288 compuestos específicos, de los cuales solo uno (el compuesto 193 citado por el examinador) contiene una pirrolo-piridazina. En este punto, la cuestión aquí es por qué la persona experta elegiría el compuesto 193 sobre todos los demás compuestos de D1, no si dicha persona podría haber hecho tal selección. Al considerar el porqué, el examinador tendrá en cuenta la motivación, que es el parámetro para determinar si hay nivel inventivo.

En este sentido, y al revisar los resultados reportados en D1, este documento no ofrece ninguna motivación para elegir el compuesto 193 frente a las otras 287 posibilidades. De hecho, algunos de los resultados que se informan pueden incluso desalentar la selección del compuesto 193. Por ejemplo, al comparar el compuesto 193 con el compuesto 145 (cuya estructura es la misma salvo por el anillo HET como se muestra a continuación), se observa que el anillo de pirrolo-piridazina requerido por esta aplicación no era tan activo como el anillo pirazolo-pirimidina.



Compuesto 193 de D1

Compuesto 145 de D1

La diferencia en la inhibición de IRAK4 lograda por estos compuestos se muestra a continuación, donde se puede observar que el compuesto 145 tenía mejor actividad (menor IC50 y EC50), lo que significa que el anillo pirrolo-piridazina no proporciona compuestos tan activos como el anillo pirazolo-pirimidina, desincentivando así su uso para el desarrollo posterior.

Ejemplo	IRAK4 IC50 (µM)	EC 50 (µM) de sangre entera
145	0,002	0,24
193	0,004	0,26

Además, aunque esa Oficina ha argumentado que los compuestos 193 y 145 en realidad tienen un comportamiento inhibitor similar y por lo que no hay tal desincentivo, aún no responde a la cuestión de por qué la persona cualificada preferiría el compuesto 193 sobre todos los demás. De hecho, desde esa misma perspectiva, D1 proporciona un gran número de compuestos que tienen una actividad inhibitor similar o incluso mejor, de la que la persona experta podría elegir. En este sentido, D1 no ofrece ningún tipo de preferencia hacia un compuesto o grupo de compuestos para motivar a la persona

Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

cualificada a elegir una alternativa sobre las demás, y el examinador tampoco explica por qué se elegiría el compuesto 193 sobre los demás.

*Teniendo en cuenta lo anterior, la respuesta a la pregunta de por qué la persona experta elegiría el compuesto 193 en lugar de los otros compuestos de D1 es que **no hay razón**. En este sentido, la selección del compuesto 193 realizada por el examinador es arbitraria y carece de motivación.*

Habiendo llegado a este punto, me gustaría aclarar que no niego que el compuesto 193 forme parte de la divulgación de D1 y, por tanto, parte del estado del arte, sino la motivación para elegirlo frente al resto de los compuestos de dicho documento.”

De las anteriores afirmaciones, donde el solicitante señala la falta de motivación de la selección del compuesto 193, esta Oficina indica que dichas afirmaciones van en contra de la forma en que se realizan los exámenes de patentabilidad de cualquier solicitud, puesto que el solicitante ignora o busca minimizar la evidencia innegable de que el compuesto del ejemplo 193 se encuentra previamente revelado y que posee una actividad farmacológica como inhibidor de IRAK4 (pág. 186, ej. 193 y pág. 223, tab. 11), con la cual el experto medio puede tomar cualquier compuesto que demuestre actividad farmacológica y de allí llegar de manera obvia a la materia reclamada en la presente solicitud.

Ahora bien, frente a la comparación de la potencia entre compuestos revelados en D1 (145 y 193) dependiendo de la selección del anillo central, el solicitante erróneamente pretende demostrar un efecto técnico para los compuestos de la presente solicitud, esta Oficina indica que para ello se espera que la comparación sea entre compuestos divulgados en el estado del arte y los que pretende proteger la presente solicitud, dado que se debe partir de la premisa de que el núcleo central pirrolo[1,2-b]piridazinilo, ya se sugería en el documento D1, con datos de actividad muy relevantes sobre IRAK4, específicamente para el compuesto 193 del documento D1.

Por lo anterior, esta Oficina desvirtúa estos argumentos y concluye que son meramente especulativos.

“Además, aparte de la falta de motivación para elegir el compuesto 193, debe señalarse que, según reconoce el examinador, carece del residuo cianoalquilo requerida por la reivindicación 1 de esta solicitud.

A la luz de lo anterior, es necesario un documento adicional para corregir las deficiencias de D1, es decir, la introducción del grupo CN en la posición específica requerida, y una razón para elegir el compuesto 193 entre todos los compuestos de D1.

Según el examinador, dicho documento es D3, ya que revela que H puede ser reemplazado por CN como bioisótero de este. Sin embargo, me gustaría señalar que tal afirmación muestra una interpretación incorrecta de D3.

En este sentido, a partir del título de D3 (Motivos de flúor y fluoración en el diseño y aplicación de bioisóteros para el diseño de fármacos) se puede ver que su enfoque son los miméticos funcionales del flúor (es decir, grupos que pueden ser reemplazados por un flúor manteniendo la función biológica). Este tipo de mimetismo se diferencia de los miméticos estructurales, en los que los reemplazos se realizan con grupos electrónicamente similares para no afectar a la estructura, las propiedades electrónicas, físicas y químicas.

Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

Desde esta perspectiva, el resumen de D3 afirma que "Las propiedades electrónicas y el tamaño relativamente pequeño del flúor le otorgan una considerable versatilidad como bioisótero y ha encontrado aplicación como sustituto de pares solitarios de electrones, el átomo de hidrógeno y el grupo metilo, además de actuar como mimético funcional de las partes carbonilo, carbinólico y nitrilo" (énfasis añadido). Por favor tenga en cuenta que la aclaración de ser un "mimético funcional" significa que el flúor funciona de forma similar a los nitrilos (es decir, compuestos que contienen CN), no al hidrógeno, y ni siquiera se relaciona con que los nitrilos funcionen de forma similar al hidrógeno.

Aunque el examinador cita tres páginas específicas para fundamentar su posición, una revisión cuidadosa de D3 muestra que las afirmaciones del examinador son factualmente erróneas y demuestran una comprensión incorrecta de las enseñanzas de D3.

En este sentido, la página 5823 (citada por el examinador) proporciona una tabla (reproducida abajo) que muestra múltiples datos que demuestran las diferencias significativas entre un enlace C-H y un enlace C-CN.

Table 1. Key Properties of the C-F Bond Compared to the C-H, C=O, C-OH, C-C≡N, and S=O Bonds

bond	bond length (Å)	van der Waals radius (Å)	van der Waals volume of atom (Å³)	total size (Å³)	electronegativity of the element	dipole moment μ (D)	π	bond dissociation energy (kcal/mol)
C-H	1.09	1.20	7.24	2.29	2.20	~0.4	0	98.8
C-F	1.35	1.47	13.31	2.82	3.98	1.41	0.14	105.4
C-Cl	1.77	1.75	22.45	3.16	1.87 (CH ₃ Cl)	0.71		78.5
C=O	1.23	1.52	14.71	2.73	3.44	2.33 (H ₂ C=O)	CHO: -0.65	85 (x bond)
C-OH	1.43 (CH ₃ OH)	1.52	14.71		3.44	2.87 (CH ₃ OH)	-0.67	84.0
	1.48 (CH ₃ , CH ₃ OH)					1.56 (CH ₃ , CH ₃ OH)		
C-C≡N	2.22 (HCN)					3.92 (CH ₃ CN)	-0.57	
S=O	1.44 (CH ₃ SO ₂ , CH ₃)	1.52	14.71		3.44	4.44 (CH ₃ SO ₂ , CH ₃) ^a	CH ₃ SO ₂ : -1.58 CH ₃ SO ₂ : -1.63	

Entre las diferencias más destacadas encontradas está la longitud del enlace, que para el enlace C-CN es más del doble de la longitud del enlace C-H, el momento dipolar de C-CN es casi diez veces más fuerte y de polaridad opuesta al momento dipolar C-H, y el valor π de C-CN es -0,57, mientras que para C-H es cero. Basándose en estas diferencias, la persona versada reconocería que C-H y C-CN tienen propiedades muy distintas, lo que le desmotivaría a reemplazar H por CN de acuerdo con lo afirmado por el examinador.

Además, cabe señalar que D3 no proporciona datos para el radio de van der Waals, el volumen de van der Waals, el tamaño total, la electronegatividad y la energía de disociación de enlaces para el enlace C-CN, por lo que no hay garantía de que estas propiedades sean similares a las de C-H. De hecho, teniendo en cuenta las enormes diferencias en otras propiedades que D3 sí reporta, la persona versada no esperaría que estas propiedades no declaradas fueran similares entre los enlaces C-H y C-CN. Además, la falta de dicha información no garantiza que sean similares y, por tanto, no constituye una guía para que el químico experto concluya o entienda que puede existir una intercambiabilidad o comparabilidad funcional entre C-CN y C-H.

Además, la tabla 2 de D3 ofrece una comparación de varios residuos, incluyendo H y F, pero no incluyó ciano. Por lo tanto, esta tabla tampoco puede sugerir el reemplazo de C-H a C-CN. De la misma manera, ni siquiera el texto de D3 sugiere tal cambio. De hecho, los autores se refieren repetidamente al bioisosterismo del flúor y el hidrógeno, no al hidrógeno y el ciano, y advierten además que "el mimetismo funcional efectivo depende mucho del contexto bioquímico" (énfasis añadido), lo cual se reitera en las conclusiones de D3 afirmando que "circunstancias a menudo dependen mucho del contexto".



Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

Teniendo en cuenta lo anterior, está claro que la sustitución de grupos funcionales debe considerarse y evaluarse dentro del contexto de aplicación correspondiente (es decir, teniendo en cuenta la molécula diana específica, ya que la actividad terapéutica no siempre se transfiere de una molécula diana a otra, incluso cuando las moléculas probadas son similares). En consecuencia, la mera sugerencia de reemplazar un grupo por otro diferente no es suficiente, ya que debería evaluarse para la misma molécula diana. De lo contrario, no hay garantía de que dicho reemplazo dé los resultados deseados.

A la luz de lo anterior, no solo D3 no sugiere que un grupo C-H pueda ser reemplazado por un grupo C-CN, sino que tampoco proporciona ningún contexto ni orientación relacionada con los compuestos de la presente invención ni su función biológica como inhibidor de IRAK4. Por lo tanto, dicho documento no puede anticipar tal sustitución, lo que lo hace no obvio y, por tanto, indica la existencia de nivel inventivo.

De hecho, aunque D3 proporciona algunos resultados sobre los efectos de reemplazar un hidrógeno por un ciano, ninguno de ellos se analiza para inhibición de IRAK4. Por ejemplo, la tabla 3 muestra una serie de análogos en los que uno de los reemplazos es H para CN y su efecto en la vida media en microsomas hepáticos humanos y de rata, y la página 5864 muestra una serie de compuestos en los que el reemplazo de H a CN también se evalúa frente a 5HT 1A y la recaptación de 5HT1A. Aunque esos casos muestran que la sustitución de CH a C-CN llevó a mejoras en la actividad farmacológica, no pueden extrapolarse a cualquier reemplazo de C-H a C-CN para argumentar que esto implicará una mejora terapéutica, ya que implicaría sacar los resultados de su contexto bioquímico, lo cual va en contra de las enseñanzas de D3.

En este sentido, esos resultados de D3 solo pueden sugerir que reemplazar un hidrógeno por un CN podría ser útil para mejorar la vida media o frente a 5HT1A y para la recaptación de 5HT1A, pero en ningún caso pueden anticipar que sería beneficioso (o al menos inocuo) frente a IRAK4.

Dado lo anterior, las afirmaciones del examinador de que, basándose en D3, habría sido obvio reemplazar un hidrógeno por un CN y que mantendría la actividad inhibidora del IRAK4 son erróneas, ya que va en contra de las enseñanzas de D3 al sacar tales resultados de su contexto y generalizar indebidamente que sería útil mantener o mejorar cualquier tipo de actividad biológica, independientemente de la propiedad o de la molécula objetivo.

Además, no solo D3 no sugiere el reemplazo de C-H a C-CN, sino que tampoco ofrece enseñanza sobre qué posición debe usarse en dicho reemplazo. Como puede reconocer la persona versada, no es solo la naturaleza de la modificación, sino también su posición, lo que determina cualquier mejora o deterioro de la actividad biológica. Dado esto, para que la invención sea obvia, el estado de la técnica no solo debe anticipar la modificación requerida (que, insisto, no lo hace), sino también la posición necesaria.

Sin embargo, D3 no proporciona ningún tipo de enseñanza que guíe a la persona cualificada para reemplazar específicamente la H de la fracción isopropílica del compuesto 193 de D1 por una CN. De hecho, dicho compuesto tiene 22 posibles hidrógenos unidos al carbono que un químico cualificado podría teóricamente sustituir por un grupo ciano, suponiendo que haya motivación para hacerlo. Sin embargo, no existe ninguna enseñanza, ni en D1 ni en D3, que lleve al químico experto a hacer el reemplazo específicamente para la H de la fracción isopropílica.

Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

Además, no solo D3 no sugiere reemplazar un hidrógeno por un CN. También se desaconseja por conocimientos generales comunes en química orgánica. En primer lugar, Silverman et al. (2014)¹ revelan una lista de isósteros clásicos en la que, como se puede ver más adelante, no incluye ningún isóster clásico para hidrógeno.

TABLE 2.9 Classical Isosteres	
1. Univalent atoms and groups	
a. CH ₃ NH ₂ OH F Cl	
b. Cl PH ₂ SH	
c. Br <i>i</i> -Pr	
d. I <i>n</i> -Bu	
2. Bivalent atoms and groups	
a. —CH ₂ — —NH— —O— —S— —Se—	
b. —COCH ₂ R —CONHR —CO ₂ R —COSR	
3. Trivalent atoms and groups	
a. —CH= —N=	
b. —P= —As=	
4. Tetravalent atoms	
a.  	
b.   	
5. Ring equivalents	
a. —CH=CH— —S— (e.g., benzene, thiophene)	
b. —CH= —N= (e.g., benzene, pyridine)	
c. —O— —S— —CH ₂ — —NH— (e.g., tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, cyclopentane, pyrrolidine)	

Además, Silverman también proporciona una lista de isósteros no clásicos, en los que se listan isósteros de hidrógeno, pero CN no forma parte de dicha lista. Por lo tanto, basándonos en las enseñanzas de Silverman, no hay ninguna sugerencia para reemplazar la H por CN.

15. Hydrogen	
	F D

De la misma manera, Brown et al. (2012)² revela una tabla de una serie de bioisósteros que puede reemplazar al hidrógeno, mostrada a continuación, y el CN no aparece listado como posible isóster.

—H	—F	—Cl	—Br	—I	—CH ₃
—OH	—NH ₂	—CH ₃	—OR	—SH	—PH ₂

De lo anterior queda claro que, al igual que ocurrió con D3, el conocimiento general sobre química orgánica no sugiere sustituir H por CN, ya que el primero no se considera un isóster ni un mimético del segundo.

Además, el químico experto sabe que el hidrógeno es esencialmente químicamente neutro, mientras que el ciano es uno de los grupos que más extraen electrones. Esta diferencia hace que las moléculas resultantes tengan cambios drásticos en el pKa, la reactividad y las propiedades generales de unión, lo que explica por qué el CN no se considera un isóster de H.

Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

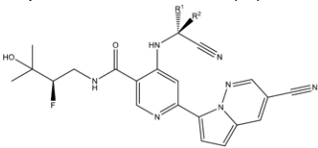
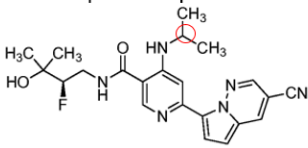
Además, el ciano es un grupo físicamente grande y lineal, mientras que el hidrógeno es físicamente pequeño. Esto significa que los nitrilos tendrán propiedades e impedimentos estéricos muy diferentes. De hecho, el gran tamaño del grupo ciano es suficiente para bloquear bolsillos enzimáticas/de unión a proteínas, por lo que un químico versado no intentaría modificar un compuesto que ya tiene la actividad deseada con una parte potencialmente bloqueadora estéricamente, ya que destruiría la actividad terapéutica, especialmente cuando el estado de la técnica no ofrece motivación para hacerlo.

Además, es bien sabido que la adición de grupos ciano bloquea el metabolismo oxidativo, introduce los sitios de ataque nucleofílico y altera el logP, logD y la depuración. De hecho, la introducción de sitios para un ataque nucleofílico y el ambiente fisiológico ligeramente ácido pueden permitir que el CN actúe como grupo saliente, liberando cianuro al sistema tras una sustitución nucleofílica por cualquier nucleófilo fisiológicamente presente (como el agua o cadenas laterales nucleofílicas de aminoácidos como la amina en la lisina), bloqueando así la cadena respiratoria y causando efectos fatales en el paciente. Teniendo esto en cuenta, el conocimiento común de la química no recomienda introducir grupos ciano, por lo que la persona experta no buscaría introducir estas posibles alteraciones en un compuesto que ya tiene la actividad deseada sin alguna otra motivación, y mucho menos en compuestos farmacéuticos en los que la liberación eventual de cianuro tiene efectos peligrosos y fatales.

Sobre este punto, me gustaría reiterar que la evaluación del nivel inventivo no evalúa si la persona cualificada podría hacer las modificaciones necesarias, sino por qué esa persona las haría. En este caso concreto, la cuestión no puede ser si la persona cualificada podría haber elegido específicamente el hidrógeno de la fracción isopropílica y reemplazarlo por una CN, sino **por qué la persona versada lo haría.** ”

De lo anterior esta Oficina manifiesta lo siguiente:

En primer lugar, es importante aclarar que la diferencia encontrada entre el compuesto reclamado y D1 radica en que un H o un metilo se sustituye por un –CN, como se muestra a continuación:

PESENTE SOLICITUD	D1
Un compuesto de la fórmula (III):  (III) donde: R ¹ es H, D o <u>metilo</u> , R ² es H, D o <u>metilo</u> .	Un compuesto que se selecciona de:  (pág. 186, ej. 193 y <u>reiv. 1</u>)

Es decir que cuando R1 es H y R2 es metilo o viceversa la sustitución es de un –CH3 por un –CN; y cuando R1 y R2 se seleccionan de metilo, la sustitución es de un H por un –CN.

En segundo lugar, es importante mencionar que quien da la motivación de sustituir el carbono seguido de la amina es el mismo D1, debido a que este C se encuentra sustituido de muchas maneras (H, cicloalquilo, heterociclos, F, –CH2–OH, OH, fenilo sustituido con CN, F, entre otras múltiples opciones) sin que se pierda la actividad inhibitoria IRAK-4 (Páginas 59 a 214, ejemplos 1 a 288), lo cual motiva al experto medio a incluir otros sustituyentes con la plena expectativa de que el compuesto no cambia su actividad farmacológica.



Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

En tercer lugar, para dar mayor claridad al examen de nivel inventivo, no se tendrá presente las enseñanzas de D3, y se adiciona un nuevo documento, D4, que muestra un derivado de piridina sustituido con un alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con –CN, que presenta actividad inhibitoria sobre IRAK4 (Pág. 1, párr. [0001] y reiv. 1) (ver ítem 5.1).

Finalmente, frente a los documentos divulgados por el solicitante, esta Oficina aclara que no es necesario revisar documentos adicionales, ya que las características técnicas esenciales de los compuestos reclamados se derivan de manera obvia a partir de los documentos D1 y D4.

“Sin embargo, ni D1 ni D3 proporcionan ninguna indicación que permita a la persona versada elegir ese hidrógeno específico sobre las otras 21 opciones posibles, por lo que, de hecho, no hay razón para hacer tal selección. En consecuencia, y al igual que la selección del compuesto 193 de D1 entre los demás más de 280 compuestos de D1, la selección de dicho hidrógeno específico también es arbitraria e infundada. Además, dicha selección arbitraria va en contra de las Directrices de Examen de esa Oficina, que establecen que “toda objeción relativa a la falta de nivel inventivo debe demostrarse con documentos de estado de técnica”, pero el examinador no está cumpliendo con esa carga al no proporcionar la justificación correspondiente basada en D1 o D3 sobre por qué la persona versada i) seleccionaría compuesto 193 entre las 288 opciones de D1, ii) seleccionaría específicamente el átomo de H del carbono central de la fracción isopropílica, y iii) reemplazaría dicho hidrógeno por un ciano.

Teniendo en cuenta la falta de enseñanzas del estado de arte citado sobre esos tres aspectos, la única forma de considerar que todos son evidentes es conociendo ya esta invención (es decir, ya conociendo la solución al problema técnico). Solo conociendo la estructura de los compuestos reclamados y sus propiedades terapéuticas habría sido obvio seleccionar el compuesto 193 de D1, el H del carbono central de la fracción isopropílico, y reemplazarlo por un ciano.

Sin embargo, esa es una forma incorrecta de evaluar el paso inventivo, ya que tal análisis se basa en una reconstrucción retrospectiva. Para estudiar correctamente el paso inventivo, el examinador debe realizar el ejercicio intelectual de situarse en la posición de la persona versada antes del desarrollo de la invención y determinar si habría habido motivación para consultar los documentos del estado de la técnica y realizar las modificaciones necesarias. Esto significa que lo que el examinador debe evaluar es por qué la persona versada realizaría las selecciones y modificaciones correspondientes a partir de las enseñanzas del estado del arte. Si el estado del arte y el conocimiento común pueden proporcionar una justificación para responder lógicamente a esa pregunta y así permitir alcanzar todas las características esenciales de la invención, entonces no tiene nivel inventivo. Por el contrario, si el estado de la técnica no puede proporcionar respuesta a esa pregunta, entonces las selecciones y modificaciones necesarias no pueden considerarse obvias y, por tanto, otorgan paso inventivo.

Al realizar el análisis correcto no retrospectivo, el examinador reconocerá que los documentos citados no proporcionan información sobre el porqué de las selecciones o modificaciones necesarias para llegar a las invenciones reclamadas. Por lo tanto, reconocerá que el estado de la técnica no proporciona ninguna motivación para crearlos, por lo tanto no son obvias y confieren nivel inventivo.

Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

Por último, me gustaría señalar que los compuestos reclamados sí tienen un efecto técnico inesperado, contrario a la opinión del examinador.

En particular, los compuestos reclamados son significativamente menos cardiotóxicos que el compuesto 193 de D1 (denominado Compuesto A en la especificación de la presente solicitud). Dicha reducción de la cardiotoxicidad se muestra en la última columna de la tabla 3, donde se evaluó la actividad frente a la hERG (un canal de potasio dependiente de voltaje que regula la actividad cardíaca eléctrica y ayuda a coordinar los latidos del corazón). Cabe destacar que, en este caso, valores más altos de IC50 son, de hecho, deseables, ya que significa que los compuestos probados no afectan a dicho canal de potasio, por lo tanto no son tóxicos para él y, en consecuencia, no afectan la actividad cardíaca ni proporcionan una mayor seguridad farmacéutica.

compuesto	IC ₅₀ HTRF (nM)	EC ₅₀ TNF (nM)	Proteína Adj.EC ₅₀ TNF (nM)	Estabilidad hepática humana (L/h/kg)	pK _a	hERG IC ₅₀ (uM)
A	<1	23	504	0,20	6,1	3,9
1	2	50	383	0,05	6,6	1,7
2	<1	19	232	0,13	5,1	>10



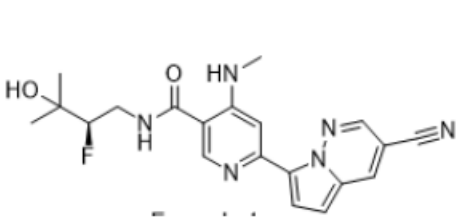
Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

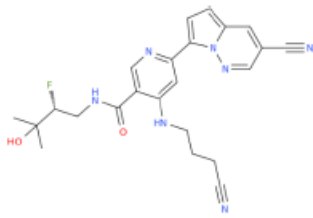
compuesto	IC ₅₀ HTRF (nM)	EC ₅₀ TNF (nM)	Proteína Adj.EC ₅₀ TNF (nM)	Estabilidad hepática humana (L/h/kg)	pK _a	hERG IC ₅₀ (uM)
3	<1	14	191	0,08	4,9	>30
4	2	115				
5	1	60				
6	5	267				
7		164				
8	<1	33		0,14	5,9	3,5
9	<1	49		0,26	4,8	
10	<1	35		0,22		

Como se puede ver, el compuesto A (compuesto 193 de D1) tiene un IC50 bastante bajo, lo que significa que es altamente cardiotóxico. En cambio, los compuestos 2 y 3, que tienen la fracción ciano-alquilo requerida por las reivindicaciones actuales, tienen un IC50 que es al menos unas tres veces mayor (compuesto 2) o incluso al menos unas diez veces mayor (compuesto 3), lo que significa que son significativamente menos cardiotóxicos que el compuesto del estado de técnica.

Me gustaría aclarar que, aunque los compuestos 1 y 8 tienen una cardiotoxicidad similar a la del compuesto A, no están dentro del alcance de las reivindicaciones y tampoco tienen la fracción ciano-alquilo requerida. Como se puede ver más adelante, el compuesto 1 no tiene la N-sustitución requerida ni un grupo CN, y el compuesto 8 tiene una cadena alquilo más larga (con dos átomos de carbono adicionales) que la requerida por las afirmaciones actuales.



Compuesto 1



Compuesto 8



Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

Teniendo en cuenta lo anterior, está claro que la diferencia estructural entre los compuestos reclamados y el compuesto 193 de D1 sí proporciona un efecto técnico inesperado. En este punto, es importante señalar que ni D1 ni D3 están preocupados por la cardiotoxicidad, por lo que no pueden anticipar este resultado ni guiar a la persona experta para lograrlo, reforzando el hecho de que los compuestos afirmados tienen un paso inventivo.

A la luz de todas las consideraciones anteriores, el objeto reclamado es inequívocamente inventivo y no puede derivarse claramente del estado de la técnica citada, y además tiene un efecto técnico inesperado, cumpliendo así con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486.”

Frente al efecto técnico mencionado por el solicitante, esta Oficina aclara que no se puede reconocer un efecto técnico inesperado, toda vez que, solo se encuentran datos comparativos del compuesto específico 193 de D1 con los compuestos divulgados en la presente solicitud, sin embargo, es de esperarse dada la variedad de compuestos en D1 que estos presenten dicha propiedad. Adicionalmente, hace parte del trabajo rutinario del experto medio el modificar grupos en moléculas conocidas para modificar ciertos efectos secundarios indeseados, como lo muestra Meanwell ³, donde para modular específicamente la unión de inhibidores al canal de potasio cardíaco (hERG) se debe modificar grupos o sustituyentes que permitan cambiar la densidad electrónica y el valor Log P en los compuestos (pág. 5844), y es ampliamente conocida la diferencia en la densidad electrónica de un H, CH3 y CN. Por lo tanto, esta Oficina no puede concluir un efecto técnico inesperado o sorprendente.

Por lo anteriormente expuesto, esta Oficina concluye que la presente solicitud carece de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo 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.

³Meanwell A. N. (2018). Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry*. Recuperado desde: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jmedchem.7b01788>

Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

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.



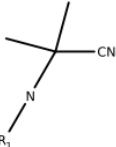
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0000153		1°		2°		3°	X	Revoca	X
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2019/041382		11 de julio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
13 de julio de 2018				X					
Solicitante									
GILEAD SCIENCES, INC.									
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 3
Palabras clave utilizadas	Por estructura:  Por términos: nicotinamide, aminopyridine, derivative*, IRAK, cáncer.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 487/04, A61P 17/06, A61K 31/5025
	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	NC2019/0008868	20/08/2019	-	-	E
ISA	WO2016210036	29/12/2016	1 a 3	Resumen; páginas 186, 193 y 217 a 227	Y
	WO2018152368	23/08/2018	-	-	A, P
Patbase	WO2013106612	18/07/2013	1 a 3	Resumen y reivindicación 1	Y
	WO2015103453	9/07/2015	-	-	A
	US20180179213	28/06/2018	-	-	A
	US2018186799	05/07/2018	-	-	A
Orbit	US9212190	05/09/2013	-	-	A
	EP3674298	26/11/2014	-	-	A
STNext	WO2014074657	15/05/2014	-	-	A
	US2014088163	27/03/2014	-	-	A
Googlepatent	US9212190	29/09/2011	-	-	A
GoogleSchol.	Meanwell A. N. ⁽¹⁾	5/02/2018	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		⁽¹⁾ Meanwell A. N. (2018). Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> . Recuperado desde: https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jmedchem.7b01788			



Oficio N° 6719 de 14 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2021/0000153

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	
“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: (25/03/2026)	

