

LLOREDA · CAMACHO & CO

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 15 de abril de 2026.
2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el examinador en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **6719** en relación el nivel inventivo de la presente solicitud, dirijo su atención a los siguientes 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. NIVEL INVENTIVO

El examinador considera que las reivindicaciones 1 a 3 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de **D1** (WO2016210036) y **D4** (WO2013106612).

En este sentido, considera que D1 es el arte previo más cercano a la invención de la reivindicación 1, ya que revela un compuesto derivado de pirrolo-pirimidina útil como modulador IRAK4 (compuesto 193), donde la

diferencia entre la presente solicitud y D1 es que la primera tiene un CN en lugar de H o CH3.

Sin embargo, el examinador considera que no hay evidencia de un efecto técnico asociado a tal diferencia, ya que D1 ya revela moduladores IRAK4 con IC50 en el rango de 1 a 75 nM. Además, el examinador argumenta que D4 ya revelaba la inclusión de un grupo CN, pues enseña compuestos de amino-piridina que tienen una fracción C1-6 alquilo y que contienen un grupo CN como inhibidores de IRAK4.

En consecuencia, el examinador concluye que sería obvio para la persona experta incluir el grupo CN de D4 en el compuesto de D1, llegando así obviamente a la invención reclamada.

En cuanto a la reducción de la cardiotoxicidad, el examinador también considera que no es inesperado ni admisible para demostrar el nivel inventivo, ya que la evidencia proporcionada solo compara el compuesto 193 de D1, pero no puede demostrar dicho efecto sobre todo el alcance de D1. Además, el examinador afirma que modificar moléculas conocidas para reducir efectos secundarios es una actividad rutinaria, y que Meanwell et al (2018)¹ ya revelaron que para modular el hERG es necesario modificar los compuestos para cambiar la densidad electrónica y el valor de LogP, y que la diferencia en tales parámetros para H, CH3 y CN es ampliamente conocida en el arte.

A la luz de todo lo anterior, el examinador concluye que el capítulo reivindicatorio actual carece de nivel inventivo.

Ante tales señalamientos, me gustaría manifestar mi desacuerdo con el examinador, ya que los compuestos reclamados tienen un efecto inesperado claro que es una mejora respecto al estado del arte.

En primer lugar, me gustaría señalar que la reducción de la cardiotoxicidad es, en efecto, un efecto técnico inesperado, y que la afirmación del examinador de que no puede aceptarse como prueba de nivel inventivo porque no se demuestra como una mejora en todo el ámbito de D1 es una aplicación errónea del método problema-solución.

¹ Meanwell A. N. (2018). Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry*.

LLOREDA · CAMACHO & CO

En este sentido, según la Guía para el Examen de la Patente de Invención y Modelo de Utilidad, los tres primeros pasos de dicho método son:

- Identifica el estado de la técnica más cercano,
- Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano,
- Definir el efecto técnico causado y debido al elemento diferenciador.

Según las indicaciones del examinador en la Acción Oficial, el estado de arte más cercano a esta solicitud no es D1 en su totalidad, sino específicamente compuesto 193. En este sentido, las comparaciones indicadas en los pasos 2 y 3 no deben hacerse en relación con D1 en su totalidad, sino en relación con el Compuesto 193 de D1.

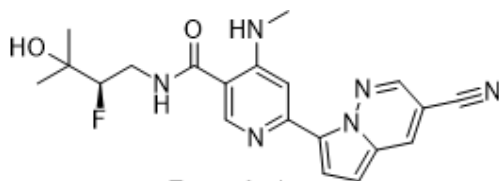
Teniendo esto en cuenta, coincidimos con el examinador en que la diferencia entre el compuesto 193 y esta solicitud es la presencia del grupo CN. Sin embargo, no estamos de acuerdo con la afirmación del examinador de que no hay efecto técnico y que la reducción de la cardiotoxicidad debe demostrarse en todo el alcance de D1.

En primer lugar, es importante señalar que los datos proporcionados en la solicitud indican que, de hecho, sí existe un efecto técnico sobre el compuesto 193 (denominado en esta solicitud como compuesto A), como se muestra en la tabla 3, de la cual se muestra una adaptación a continuación, presentando solo los datos para el compuesto A y los reclamados:

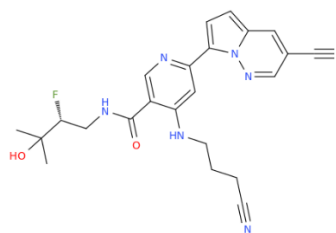
Compuesto	hERG IC ₅₀ (uM)
A	3.9
2	>10
3	>30

LLOREDA·CAMACHO & CO

Cabe señalar que, aunque los compuestos 1 y 8 también tienen datos de hERG, no están dentro del alcance de las reivindicaciones ya que carecen de la fracción ciano-alquilo requerida, ya que sus estructuras son las siguientes:



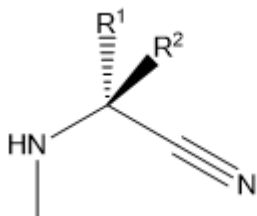
Compuesto 1



Compuesto 8

Tras aclarar esto y revisar los datos de la Tabla 3 de la descripción, el compuesto A (compuesto 193 de D1) tiene un hERG IC₅₀ bastante bajo, lo que significa que es altamente cardiotoxico. En contraste, 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).

Dado que los compuestos 2 y 3 de esta solicitud tienen la fracción



, de la que el compuesto 193 de D1 carece, la tabla 3 proporciona evidencia directa de que la presencia del grupo CN conduce a una reducción de la cardiotoxicidad, por lo que, contrario a la opinión del examinador, existe un efecto técnico debido a las características diferenciadoras del estado de la técnica más cercana.

Además, me gustaría señalar que los efectos técnicos que se pueden lograr para un compuesto en el campo farmacéutico no son necesariamente mejoras (reducciones) en los valores de IC₅₀, es decir, en la actividad terapéutica. De hecho, otras ventajas que se pueden obtener son un mejor perfil farmacocinético (mejor biodisponibilidad, menor depuración) o una reducción de la toxicidad, que conducen a un mejor desempeño global. En este sentido, la postura del examinador de reducir el análisis del efecto técnico a los valores IC₅₀ contra IRAK4 es errónea y no tiene en cuenta una evaluación completa de la invención con todas sus características y resultados.

Por otro lado, me gustaría destacar que, a diferencia de la opinión del examinador, no es necesario demostrar que la reducción de la cardiotoxicidad sea una mejora respecto a **todos** los compuestos de D1. De hecho, como indica el método problema-solución, el efecto técnico logrado debe demostrarse solo para el estado de la técnica más cercano. Teniendo esto en cuenta, y dado que el examinador ha indicado que el estado de arte más cercano es específicamente el compuesto 193 de D1, el efecto técnico debe mostrar **una mejora solo respecto al compuesto 193**, no todos los compuestos de dicho documento, como se muestra claramente mediante los datos de la tabla 3 que muestran reducciones de cardiotoxicidad de 3 a 10 veces en comparación con el compuesto 193 de D1.

Ahora bien, para que el efecto técnico sea prueba de nivel inventivo, debe ser inesperado dado el conocimiento del estado de la técnica. Sobre ese tema, al revisar D1, se encuentra que dicho documento no se ocupa de la reducción de la cardiotoxicidad y no hace referencia alguna a ello. En consecuencia, aunque D1 proporciona inhibidores de IRAK4, incluido el compuesto 193, no aporta ninguna indicación de que dicho compuesto pueda ser cardiotóxico, y mucho menos ofrece enseñanzas sobre cómo reducir dicha toxicidad. De hecho, al leer D1, la persona experta ni siquiera esperaría que un compuesto de ese documento pudiera ser cardiotóxico, ya que se indica que podría usarse para tratar enfermedades cardiovasculares. Teniendo esto en cuenta, D1 no se preocupa por el problema técnico objetivo que aborda esta solicitud (es decir, proporcionar a los compuestos IRAK4 una cardiotoxicidad reducida) y, por tanto, no puede anticipar tales reducciones. En consecuencia, la reducción de la cardiotoxicidad es, de hecho, inesperada respecto a la divulgación de D1.

Un escenario similar se encuentra con D4, que no indica que la introducción de un grupo CN conduzca a una reducción de la cardiotoxicidad. De hecho, y como ocurre con D1, D4 no está preocupado, ni siquiera tangencialmente, por la posible cardiotoxicidad de los compuestos ni por cómo evitarla. En consecuencia, D4 tampoco puede anticipar que la introducción de un grupo CN conduzca a menos compuestos cardiotóxicos.

A la luz de lo anterior, está claro que los D1 citados y D4 no pueden anticipar la reducción de la cardiotoxicidad del compuesto 193 de D1, por lo que se trata de un efecto técnico inesperado, lo que indica que los compuestos reclamados son efectivamente inventivos.

Ahora, respecto a la afirmación del examinador de que la modificación de compuestos conocidos para reducir los efectos secundarios es rutinaria, me gustaría señalar que, aunque fuera cierto, no hay forma de anticipar cuál de todas las posibles modificaciones conduciría a una reducción de la cardiotoxicidad, y mucho menos que introducir un grupo CN sería el que lo haga.

En este sentido, la indicación del examinador de que para modular hERG es necesario cambiar la densidad electrónica y el valor de LogP no es del todo precisa. De hecho, como la persona experta puede reconocer, tales modificaciones son la base de cualquier modificación a un compuesto conocido para lograr un efecto deseado. En consecuencia, modificar estos parámetros no garantiza que realmente puedan reducir la cardiotoxicidad y no ninguna otra posible propiedad y, de hecho, podrían afectar la actividad terapéutica y aumentar la afinidad por la hERG2, haciéndolos más cardiotóxicos.

De hecho, y como afirma Meanwell, "*mimetismo funcional efectivo es muy dependiente del contexto bioquímico*" (énfasis añadido), por lo tanto, cualquier modificación debe considerarse dentro de su propio contexto correspondiente, evitando así que generalizaciones apliquen un resultado a otro escenario bajo condiciones completamente diferentes. Esto se reitera en las conclusiones de Meanwell al afirmar que "*las circunstancias que a menudo dependen mucho del contexto*". De estas enseñanzas queda claro que, para poder anticipar un resultado (es decir, una mejora en una característica relevante farmacéutica), el conocimiento disponible debe proporcionar orientación sobre ello bajo condiciones similares (es decir, modificaciones similares a compuestos estructuralmente relacionados frente a la misma molécula diana).

En este sentido, aunque Meanwell muestra algunos casos en los que la cardiotoxicidad basada en hERG se redujo, ninguno de ellos utilizó un grupo CN para lograrlo. De hecho, al revisar los ensayos de unión hERG revelados en ellos, solo la Tabla 27 informa de datos sobre ellos, y las variaciones estructurales estudiadas donde sustituyen hidrógeno a flúor, y no hidrógeno a ciano. En este sentido, el trabajo rutinario basado en Meanwell para modificar el compuesto 193 de D1 y reducir una eventual cardiotoxicidad (que no era un problema conocido antes de la presentación de esta solicitud) no implicaría la introducción de un grupo CN. En consecuencia, incluso el trabajo rutinario basado en Meanwell, como asegura el examinador, sigue sin poder anticipar la

LLOREDA · CAMACHO & CO

reducción de la cardiotoxicidad, reiterando así el hecho de que es un efecto técnico inesperado el que otorga un nivel inventivo a la presente aplicación.

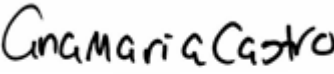
A la luz de todas las consideraciones anteriores, la materia reclamada es inequívocamente inventiva, ya que tiene un efecto técnico inesperado que no se anticipa en el estado de la técnica citada, cumpliendo así con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486.

4. CONCLUSIÓN

En virtud de todas las observaciones anteriores, la materia reclamada es inventiva y cumple con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486. En consecuencia, la presente solicitud cumple todos los requisitos de patentabilidad y solicito amablemente su concesión.

5. 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,


ANA MARÍA CASTRO WEY
T.P. 94.951.

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