

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

**Re: Expediente No. NC2022/0001357**

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “INHIBIDORES DE SHP2 FOSFATASA DE TIPO PIRAZOLO[3,4-B]PIRAZINA”**

**Solicitante: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. y TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD.**

**Nuestra Ref.: P2021/000344**

**RESPUESTA AL OFICIO No. 9871**  
**NOTIFICADO EL 20 DE JUNIO DE 2025**  
**(PRIMER EXAMEN DE FONDO)**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 11 de febrero de 2023 en respuesta a la oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 12, 13, 31 y 34 a 42;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 2, 5, 7, 8, 13, 19, 24, 26, 27, 29, 30, 33 a 39, 41, 44 y 46, que encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 19, 23 y 24 y en las Páginas 2, 3, 11, 18, 19, 21, 25, 26, 27, 78, 79, 80, 82, 85 y 124 del Capítulo Descriptivo;
- se elimina la referencia a “*solvato*” a lo largo de todo el Capítulo Reivindicatorio;

- se eliminan las expresiones “*por ejemplo*” y “*tal como*”, así como la subsecuente ejemplificación de posibles sustituyentes a lo largo de todo el Capítulo Reivindicatorio;
- en la Reivindicación 1, se limita 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  $R^{10}$ ”;
- se modifica la nueva Reivindicación 22 (antigua Reivindicación 18) para detallar explícitamente las Tablas I y II;
- se modifica la nueva Reivindicación 32 (antigua Reivindicación 23) eliminando 4 compuestos allí listados previamente;
- se modifica la nueva Reivindicación 40 (antigua Reivindicación 32) para especificar que la combinación reclamada corresponde a una “*combinación farmacéutica*”;
- se modifica la nueva Reivindicación 45 (antigua Reivindicación 44) agregando la estructura química del compuesto de Fórmula (A). Asimismo, se modifica la dependencia de esta reivindicación, de forma que ahora depende de la Reivindicación 43;
- se ajustan las dependencias y la numeración a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación drástica de la materia reivindicada originalmente.

2. a- i) El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación con la elegibilidad, claridad, concisión y soporte del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1, 3, 4, 8, 12 a 15, 19 a 21, 32, 43 y 44 carecen de claridad, en tanto emplean la expresión “*por ejemplo*”, la cual no es limitativa y no permite determinar de forma adecuada el alcance de las reivindicaciones;
- las Reivindicaciones 1 a 33, 43 y 44 carecen de soporte en el Capítulo Descriptivo, en tanto la característica relacionado a los solvatos de los compuestos allí descritos no se encuentra desarrollada por medio de algún solvato específico y es imposible determinar los solvatos que puedan formar los compuestos reclamados;

- las Reivindicaciones 1, 13 a 17, 20 y 21 carecen de concisión porque las definiciones de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup> y A comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide definir el alcance de la protección. En particular, se menciona que la combinación abierta de sustituyentes abarca un gran número de estructuras diferentes sin ser delimitadas por subgrupos funcionales o sin precisar el vínculo técnico común entre todas las opciones;
- la Reivindicación 18 carece de claridad en tanto que hace referencia a las Tablas I y II del Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 32 carece de concisión porque, en la definición de agente terapéutico, los grupos farmacológicos corresponden a términos funcionales imprecisos al no definir un componente como tal. Asimismo, esta reivindicación carece de claridad en tanto el preámbulo “*Una combinación que comprende...*” es impreciso y no especifica si se trata de una composición farmacéutica, un kit u otro tipo de formulación estructurada;
- las Reivindicaciones 34 a 38 y 40 a 42 no se consideran patentables ya que, a pesar de que en su preámbulo se reclama un compuesto, este está caracterizado únicamente por su uso;
- la Reivindicación 44 carece de claridad porque presenta un error de redacción al mencionar “*(...) como se define en las Reivindicaciones 1 a 31 (...)*”. Asimismo, se sugiere corregir la redacción del preámbulo para que se haga referencia al menos a una de las reivindicaciones precedentes.

ii) Adicionalmente, el Despacho menciona que el Capítulo Descriptivo carece de suficiencia, ya que se mencionan solvatos de manera general pero no se detalla un proceso de obtención ni la caracterización de alguno de estos, como lo sería un difractograma de Rayos X en polvo y una técnica complementaria. Además, si bien se reclaman múltiples compuestos que comprenden estructuras variables en el anillo A y los sustituyentes R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>10</sup>, el Capítulo Descriptivo solo ejemplifica 26 compuestos y no presenta evidencia experimental que sustente que las posibles variaciones razonables de los compuestos reivindicados comparten una actividad biológica comparable, en particular, en relación con la actividad sobre SHP2. Lo anterior, teniendo en consideración que la actividad de los compuestos farmacéuticos puede variar significativamente con cambios estructurales y no es posible asumir que todos los derivados conserven el mismo efecto sin evidencia que lo respalde.

b- i) En respuesta a estas objeciones, en primer lugar, 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.

Por otro lado, se modificó la nueva Reivindicación 22 (antigua Reivindicación 18) eliminando la referencia al Capítulo Descriptivo y detallando explícitamente la información de las Tablas I y II; y se modificó la antigua Reivindicación 32 para especificar que la combinación corresponde a una “*combinación farmacéutica*”.

Por todo lo anterior, considero completamente superadas las objeciones correspondientes.

ii) En segundo lugar, y 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. En consecuencia, solicito respetuosamente que la objeción correspondiente sea retirada.

iii) Por otro lado, 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 al <sup>1</sup>. 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 este aspecto, se debe señalar que el inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, incluyendo modalidades en donde los compuestos reclamados están acompañados por otros compuestos activos. Sobre ello, se debe señalar que el Manual Andino de Patentes (en adelante, MAP) establece que “Si el

---

<sup>1</sup> Lu, D.-Y., et al. 2013. Drug Combinations in Cancer Treatments. Clinical & Experimental Pharmacology; 3(4): 134. Recuperado de <https://doi.org/10.4172/2161-1459.1000134>

*objeto de la invención es un nuevo compuesto, el solicitante de la patente tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto”<sup>2</sup>(énfasis añadido).* Es decir, la combinación reclamada en la nueva Reivindicación 40 es completamente clara para la persona medianamente versada en la materia en tanto su característica esencial es que comprende los compuestos reclamados en la presente solicitud, es decir, la definición específica de otros ingredientes y de sus cantidades limitaría injustamente la materia reclamada en tanto lo que hace inventiva a la composición es el agente activo que comprende, no los componentes adicionales, *i.e.*, los otros agentes terapéuticos.

iv) Ahora bien, en relación con la supuesta falta de suficiencia, 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.

Lo anterior encuentra debido soporte en el MAP, el cual establece que una invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no solo algunas modalidades particulares reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta<sup>3</sup>.

Adicionalmente, es importante resaltar que no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional

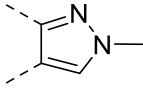
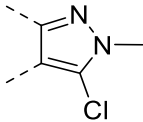
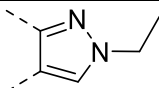
---

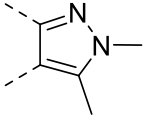
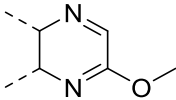
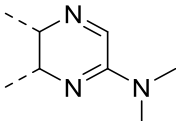
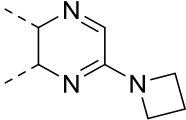
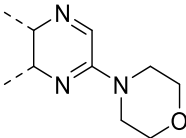
<sup>2</sup> Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 3.1.2.5

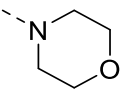
<sup>3</sup> *Ibidem*. Sección 3.1.2

excesiva. En el presente caso, el Capítulo Reivindicatorio abarca todas las características novedosas e inventivas de la invención y los compuestos allí reclamados están correctamente ejemplificados en el Capítulo Descriptivo, donde se detallan los métodos de preparación, información espectroscópica y evaluaciones de la actividad biológica.

En este aspecto, se debe resaltar que la inhibición SHP2 de los compuestos reclamados se encuentra ejemplificada en el Capítulo Descriptivo, donde se emplea una variedad razonable de sustituyentes, como se observa a continuación:

| Grupo                                                               | Sustituyente                                                                                         | Ejemplo |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| R <sup>1</sup>                                                      | H                                                                                                    | 1       |
|                                                                     | OH                                                                                                   | 7       |
| R <sup>2</sup> y R <sup>3</sup> independientemente seleccionados de | H                                                                                                    | 1       |
|                                                                     | alquilo C <sub>1-4</sub> :<br>R <sup>2</sup> o R <sup>3</sup> = Me                                   | 6       |
| X                                                                   | O                                                                                                    | 3       |
|                                                                     | CR <sup>4</sup> R <sup>5</sup> donde R <sup>4</sup> y/o R <sup>5</sup> :                             |         |
|                                                                     | HaloalquiloC <sub>1-4</sub><br>R <sup>4</sup> = CF <sub>3</sub> ; R <sup>5</sup> = H                 | 1       |
|                                                                     | Halógeno<br>R <sup>4</sup> y R <sup>5</sup> = F                                                      | 2       |
|                                                                     | R <sup>4</sup> = F; R <sup>5</sup> = H                                                               | 20      |
|                                                                     | R <sup>4</sup> y R <sup>5</sup> = H                                                                  | 14      |
| R <sup>6</sup> y R <sup>7</sup>                                     | se unen para formar un anillo A que es un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno: |         |
|                                                                     |                   | 1       |
|                                                                     |                   | 4       |
|                                                                     |                   | 5       |

| Grupo           | Sustituyente                                                                                         | Ejemplo |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                 |                     | 21      |
|                 | se unen para formar un anillo A que es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno: |         |
|                 |                     | 9       |
|                 |                     | 10      |
|                 |                   | 25      |
|                 |                   | 26      |
| R <sup>8</sup>  | Halógeno:<br>Cl                                                                                      | 1       |
| R <sup>9</sup>  | Hidrógeno                                                                                            | 1       |
| R <sup>10</sup> | alquilo C <sub>1-4</sub> :<br>Me<br>Et                                                               | 1<br>5  |
|                 | Halógeno:<br>Cl                                                                                      | 4       |
|                 | alcoxiC <sub>1-4</sub> alquilenoc <sub>1-4</sub> :<br>-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>            | 9       |
|                 | dialquilaminoC <sub>1-4</sub> :<br>-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 | 10      |
|                 | heterociclo saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2                   |         |
|                 |                                                                                                      |         |

| Grupo | Sustituyente                                                                                                                    | Ejemplo |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|       | heteroatomos seleccionados de<br>O, N y S:<br> | 25      |
|       |                                                | 26      |

Como se puede observar, los 26 ejemplos del Capítulo Descriptivo demuestran la actividad antes mencionada en una gran variedad de sustituyentes. Por lo cual, la presente solicitud ejemplifica alteraciones estructurales significativas dentro del alcance del Capítulo Reivindicatorio y demuestra que se mantiene la inhibición de SHP2 en todo el alcance reclamado.

Para dar mayor claridad a ello, tomaré uno de los grupos más amplios, el Capítulo Descriptivo muestra que cuando R<sup>10</sup> 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.

En consecuencia, en vista de la amplia ejemplificación presente en el Capítulo Descriptivo, es posible afirmar que el alcance reclamado está debidamente justificado. En particular, teniendo en cuenta que los ejemplos del Capítulo Descriptivo corresponden a modalidades ilustrativas de la invención y de ninguna manera son limitativos. De hecho, limitar aún más el alcance únicamente a las modalidades evaluadas o desarrolladas restringiría de manera injusta dicho concepto inventivo legítimamente desarrollado por los inventores, y solamente facilitaría a un posible competidor realizar pequeñas modificaciones sobre los compuestos de Fórmula (I), evitando infringir la patente y aprovechándose indebidamente del conocimiento contenido en la solicitud, lo cual desdibujaría completamente el objetivo del sistema de protección por patente.

Por todo lo anterior, solicito respetuosamente al Despacho retirar la objeción respectiva.

v) A la luz de las limitaciones realizadas y los argumentos señalados anteriormente, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, en especial considerando las drásticas limitaciones realizadas, de tal forma que

los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia, la cual podría reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

3. a- El Despacho indica que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de WO2017210134 (D1), WO2019051084 (D2) y WO2018057884 (D3).

i) En particular, D1 es considerado como el arte previo más cercano a la invención definida por la Reivindicación 1, ya que divulga compuestos para la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 11 (PTPN11 o SHP2), con potencial aplicación en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, mediante el uso de compuestos heterocíclicos derivados de pirazolopirazina.

Al respecto, se menciona que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y el producto divulgado en D1 yace en que la presente solicitud especifica el radical R<sup>1</sup> en la estructura reclamada corresponde a hidrógeno o hidroxilo, mientras que D1 no menciona dichas opciones en la posición análoga. No obstante, el Despacho afirma que no hay evidencia de que dicha diferencia proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al ya proporcionado por D1. En especial, considerando que D1 muestra múltiples compuestos con actividad frente a PTPN11-E76K con valores de IC<sub>50</sub> por debajo de 100 nM (por ejemplo, Ejemplo 1: 109.88 nM; Ejemplo 6: 2 nM y Ejemplo 27: 80 nM). Estos valores son comparables con los presentados en la solicitud, en la que los compuestos muestran valores de IC<sub>50</sub> frente a SHP2 entre 5.3 nM y 28 nM.

A partir de lo anterior, el Despacho considera que el problema técnico objetivo que pretende resolver la presente invención puede formularse como: *“¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de inhibir la actividad de la proteína SHP2 y proporcionar otros compuestos alternativo?”*

Sin embargo, la inclusión de un radical R<sup>1</sup> seleccionado entre hidrógeno o hidroxilo para proporcionar un derivado farmacológicamente activa ya se encuentra divulgado en D2, el cual se refiere a compuestos inhibidores de SHP2 con sustituyentes polares en posiciones análogas, incluyendo -OH o H para formar un CH<sub>3</sub> en dicha posición. Particularmente, como se puede apreciar en los compuestos 31 y A-41 de dicho documento.

Además, el Despacho señala que es de conocimiento general en la materia la variación de grupos funcionales como hidroxilo o metilo en posiciones análogas a las de R<sup>1</sup> y que esto ya era una estrategia ampliamente conocida por la persona medianamente versada en la materia para optimizar la interacción de compuestos inhibidores con el bolsillo alostérico de SHP2. En particular, se resalta que Bagdanoff, *et al.* presenta estudios de optimización racional de inhibidores alostéricos de SHP2, identificando un modelo farmacofórico donde se resalta la importancia de incluir donadores de enlaces de hidrógeno, como grupos hidroxilo, que interactúan con residuos conservados del sitio alostérico como E250, R111 y F113<sup>4</sup>.

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el radical hidroxilo o un hidrógeno para formar un metilo como en D2 en el compuesto de D1 llegando así al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual, se consideraría 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. También, D1 enseña composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto como los que allí se describen junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En consecuencia, las Reivindicaciones dependientes 2 a 33 no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo al compuesto de la Reivindicación 1 y, por tanto, también carecen de nivel inventivo.

ii) Por otro lado, el Despacho considera que D1 es el arte previo más cercano a la invención definida por la Reivindicación 43, ya que divulga múltiples procesos de preparación de compuestos con núcleo de pirazolo[3,4-b]pirazina que inhiben de la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 11 (PTPN11 o SHP2).

Al respecto, se menciona que la diferencia entre la invención definida por la Reivindicación 43 y el proceso divulgado en D1 yace en que la presente solicitud especifica que la reacción de acoplamiento se da entre el biciclo fenil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina y el 8-azaspiro[4.5]decan-1-amina. No obstante, el Despacho afirma que no hay evidencia de que dicha diferencia proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al proporcionado por D1, considerando que lograr obtener compuestos con efecto inhibitorio sobre SHP2 ya había sido previsto y demostrado en dicho documento. En particular, D1 muestra múltiples

---

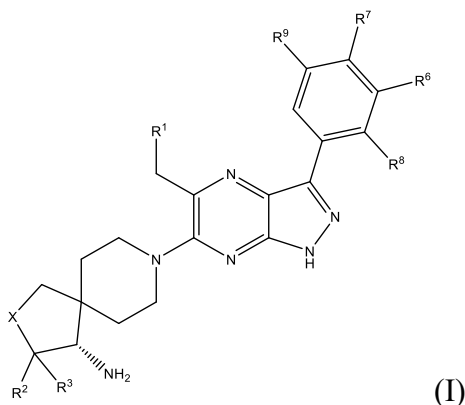
<sup>4</sup> Bagdanoff, J. T., *et al.* 2019. Optimization of fused bicyclic allosteric SHP2 inhibitors. Journal of Medicinal Chemistry; 62(4): 1781-1792. Recuperado de <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01725>

A la luz de lo anterior, el Despacho considera que el problema técnico objetivo que pretende resolver la presente invención puede formularse como: “¿Cómo modificar el proceso conocido en DI con el fin de proporcionar otro proceso alternativo?”

Sin embargo, la especificación de una reacción de acoplamiento entre un biciclo con núcleo de pirazolo[3,4-b]pirazina y un espirociclo como el que se reclama, ya está divulgado en D3, que se refiere a un ejemplo de preparación de 7-(3-(2-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-1-amina.

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a definir una reacción de acoplamiento pirazolo[3,4-b]pirazina y un espirociclo como en D3 como alternativa a los procesos de síntesis de los compuestos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 43. Por lo tanto, la Reivindicación 43 y su dependiente, *i.e.*, la Reivindicación 44, que no menciona características que aporten nivel inventivo al proceso del cual depende, carece de nivel inventivo.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito señalar en primer lugar que la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R<sup>1</sup> es hidrógeno o hidroxilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> y -CN;

$$X \text{ es } O \text{ o } CR^4R^5;$$

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

$R^6$  y  $R^7$  se unen para formar un anillo A el cual se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más grupos  $R^{10}$ ;

El anillo A es:

- (i) un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno) en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, o
- (ii) un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; o
- (iii) un anillo heterocíclico no aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N y S;

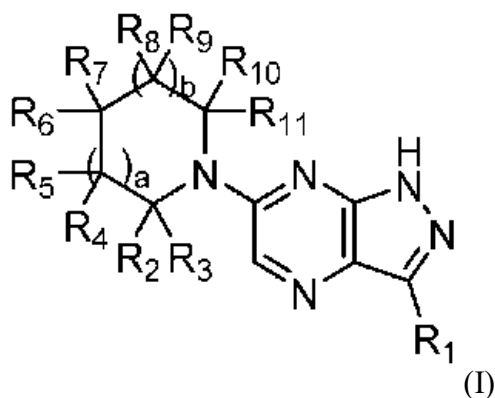
R<sup>8</sup> se selecciona de haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>3</sub> y halógeno;

R<sup>9</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y halógeno;

R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de halógeno, ciano, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, =O (oxo), alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilenos C<sub>1-4</sub>, alquilsulfona C<sub>1-4</sub>, amino, monoalquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, aminoalquilenos C<sub>1-4</sub>, -alquilenos C<sub>1-4</sub>-C(=O)NH<sub>(2-q)</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>q</sub>), -alquilenos C<sub>0-4</sub>-NHC(=O)alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilenos C<sub>0-4</sub> sulfonamida, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, grupo heterocíclico insaturado de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, N, o S, donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con cicloalquilo de 3 a 6 miembros, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un grupo heterocíclico insaturado de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S, donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub> y un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>; y

q se selecciona de 0, 1 o 2.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito destacar que D1 divulga compuestos de Fórmula (I):



en donde:

R1 se selecciona de halo, C6-10 arilo, C3-8 cicloalquilo, C3-8 cicloalquenilo, y un grupo heteroarilo de 5 a 9 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos o grupos seleccionados independientemente de N, C(O), O, y

donde dicho arilo o heteroarilo de R1 está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R12 seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, amino, C1-4 alquilamino, C1-4 dialquilamino, ciano, C1-4 alquilo, C1-4 alcoxi, C1-4 hidroxialquilo, C1-4 haloalquilo, C1-4 aminoalquilo, C3-8 cicloalquilo, C3-8 cicloalquenilo, NR15C(O)R13, NR15C(O)OR13, NR13C(O)NR15R16, NR15S(O)R13, NR15S(O)2R13, C(O)NR15R16, S(O)NR15R16, S(O)2NR15R16, C(O)R13, C(O)OR13, SR13, S(O)R13 y S(O)2R13. Sin embargo, aunque D1 divulga que el grupo R12 puede seleccionarse independientemente de C1-4 alcoxi, halógeno, haloC1-4 alquilo o C1-4 alquilo, D1 no menciona que R12 pueda ser hidrógeno o que pueda formar un Anillo A, mucho menos divulgar el mismo patrón de sustitución de la presente invención, por ejemplo, D1 no divulga un -CH2R1 grupo en la posición 5 del núcleo de pirazolo[pyrazine];

R6 y R7 juntos con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que puede contener 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados independientemente de N, C(O), O y S(O)m, y que está opcionalmente sustituido con un grupo R17, y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R18;

R2, R3, R10 y R11 se seleccionan independientemente de hidrógeno, C1-4 alquilo y C3-8 cicloalquilo;

R4, R5, R8 y R9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano, C1-4 alquilo, C1-4 alcoxi, amino, hidroxilo, C3-8 cicloalquilo, halo y C1-4 haloalquilo;

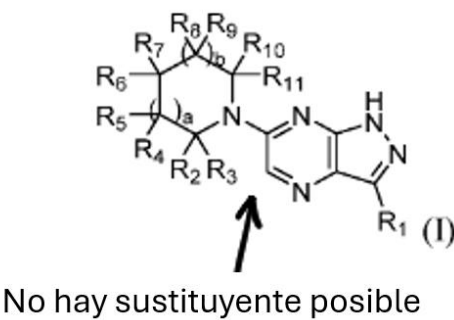
R17 y R18 se seleccionan independientemente de amino, halo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, C1-4 alquilo y C1-4 alcoxi.

Contrario a la opinión del Despacho, R<sup>18</sup> no corresponde a hidrógeno y, a pesar de que D1 menciona algunos sustituyentes presentes en la presente invención, este documento no divulga el mismo patrón de sustitución. En particular, tomando el Ejemplo 38 de D1 como el compuesto más cercano a la presente invención, es posible observar que la Reivindicación

1 de la presente solicitud difiere de dicho compuesto en al menos dos aspectos. En primer lugar, el grupo fenilo se encuentra sustituido por un cloro en la posición correspondiente a R<sup>6</sup> 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<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se unen para formar un heterociclo que contiene nitrógeno:

|                  |                                                             |
|------------------|-------------------------------------------------------------|
| Reivindicación 1 | <p>Heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno</p> |
| Ejemplo 38 de D1 |                                                             |

Como segunda diferencia, en la Reivindicación 1, la posición 5 del núcleo de pirazolo[3,4-b]pirazina es sustituida por -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> cuando R<sup>1</sup> corresponde a hidrógeno o por -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH cuando R<sup>1</sup> 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:



Adicionalmente, los compuestos de D1 no mencionan el sustituyente bicíclico fusionado de la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Los ejemplos sobre los que se proporciona información, de hecho, no mencionan ningún tipo de sustituyentes bicíclicos. Similar al Ejemplo 38 de D1, los Ejemplos 1 a 64, 105, 121, 131, 132 y 138 difieren en que no existe un anillo A fusionado al fenilo para formar el grupo bicíclico. Por su parte, los otros ejemplos

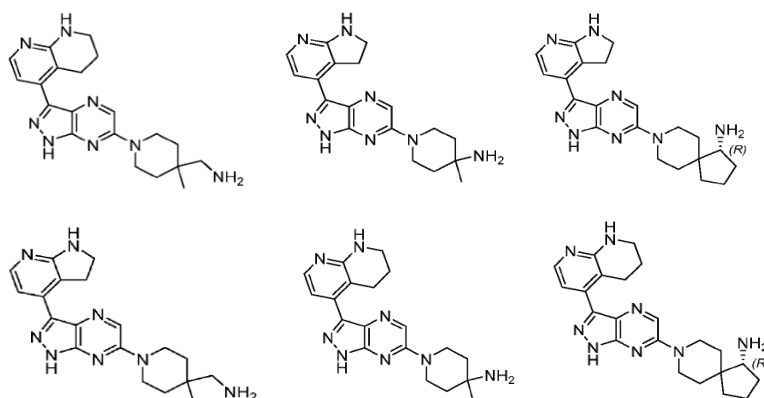
de dicho documento distan incluso más de la presente solicitud. En los Ejemplos 104, 106 a 120, 122 a 126, 128 a 130 y 133 a 137 de D1, este sustituyente es un grupo piridinilo no fusionado. Por otro lado, en los Ejemplos 101 a 103 y 127 dicho sustituyente corresponde a un grupo pirazol. En vista de lo anterior, es posible afirmar que el arte previo más cercano no proporciona una enseñanza o sugerencia explícita para obtener los compuestos aquí reclamados.

Sumado a lo anterior, vale la pena resaltar 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. Adicional a los compuestos de D1 que fueron preparados y evaluados, existen algunos ejemplos proféticos en la tabla que empieza en la Página 151 de dicho documento, los cuales son introducidos como sigue:

*“Los siguientes compuestos pueden ser generalmente preparados usando los métodos descritos anteriormente. Es esperado que estos compuestos, cuando se preparen, tendrán actividad similar a los que han sido preparados. Los Ejemplos pueden ser preparados como bases libres o como sales de TFA”* (mi traducción, subrayado añadido).

Al respecto, se debe resaltar que no se proporciona ningún método para preparar los compuestos allí mencionados, ni se presenta información espectroscópica de caracterización y mucho menos información que permita evidenciar su actividad biológica.

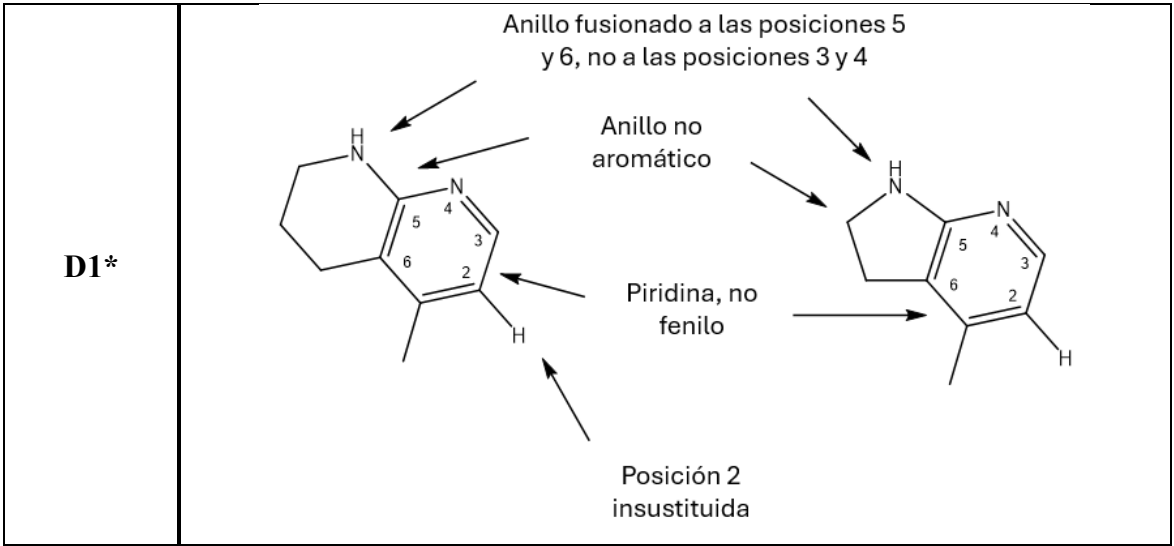
De hecho, la mayoría de los ejemplos proféticos, *i.e.*, 39 de 46 ejemplos, también incluyen un grupo  $R^1$  no fusionado. Sin embargo, de los compuestos allí descritos, solo 6 de los 46 incluyen un  $R^1$  que posee un sistema cíclico fusionado:



El grupo bicíclico de estos ejemplos de D1 difiere del grupo bicíclico reclamado de 3 formas diferentes:

- (i) el anillo fusionado al núcleo de pirazolpirazina es piridinilo y no fenilo;

- (ii) el anillo fusionado en los compuestos de D1 está unido a las posiciones 2 y 3 en lugar de las posiciones 3 y 4 del anillo de 6 miembros; y
- (iii) no hay ningún sustituyente en R<sup>8</sup>



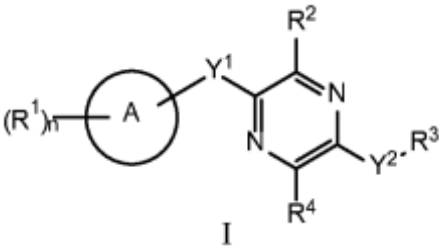
*\*tres de los compuestos en D1 poseen un anillo de 6 miembros fusionados a la piridina (piperidina) y los otros tres poseen un anillo de 5 miembros fusionados a la piridina (pirrolidina).*

En consecuencia, el sustituyente bicíclico fusionado de la Reivindicación 1 no es obvio a partir de las enseñanzas de D1.

Asimismo, la persona medianamente versada en la materia, guiada por D1, entendería que la posición 5 del núcleo de pirazolo[3,4-b]pirazina de la Reivindicación 1 de dicho documento debe estar no sustituido. Lo anterior, permite distanciar aún más la Reivindicación 1 de la presente solicitud de la divulgación general presente en D1.

Adicionalmente, D1 divulga 4 esquemas para la síntesis de compuestos de Fórmula (I), cada uno don diferentes particularidades y condiciones. Sin embargo, ninguno de los 4 esquemas divulga las etapas (a) a (g) reclamadas en la presente Reivindicación 43. De hecho, los esquemas I y II de D1 mencionados por el Despacho siguen rutas de síntesis diferentes y por ello no son siquiera comparables entre sí.

iii) Ahora bien, las deficiencias de D1 no son subsanadas por D2 o D3. En particular, D2 divulga derivados de pirazina como inhibidores SHP2 de Fórmula I:



donde:

A es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros.

$Y^1$  es -S- o un enlace directo.

$Y^2$  es -NRa- -(CRa<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- -C(O)-, -C(Ra)<sub>2</sub>NH- -(CRa<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -C(O)N(Ra)-, -N(Ra)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(Ra)-, -N(Ra)S(O)<sub>2</sub>-, -N(Ra)C(O)N(Ra)-, -N(Ra)C(S)N(Ra)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(Ra)-, -N(Ra)C(O)O-, -C(O)N(Ra)O-, -N(Ra)C(S)-, -C(S)N(Ra)-, o -OC(O)O-;

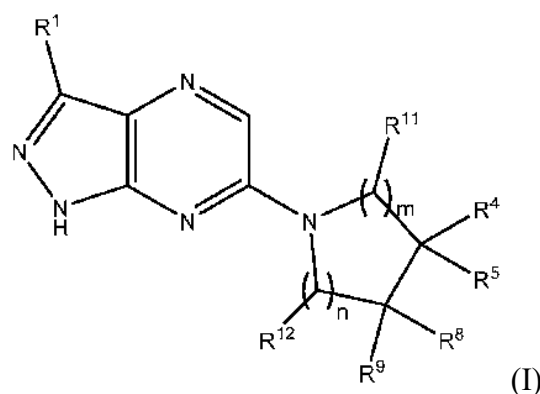
siendo que el enlace situado a la izquierda de la unidad  $Y^2$ , tal como está dibujado, está unido al anillo de pirazina y el enlace situado a la derecha de la porción  $Y^2$  está unido a  $R^3$ ;

$R^3$  es, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, en el que cada alquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH o -NH<sub>2</sub>.

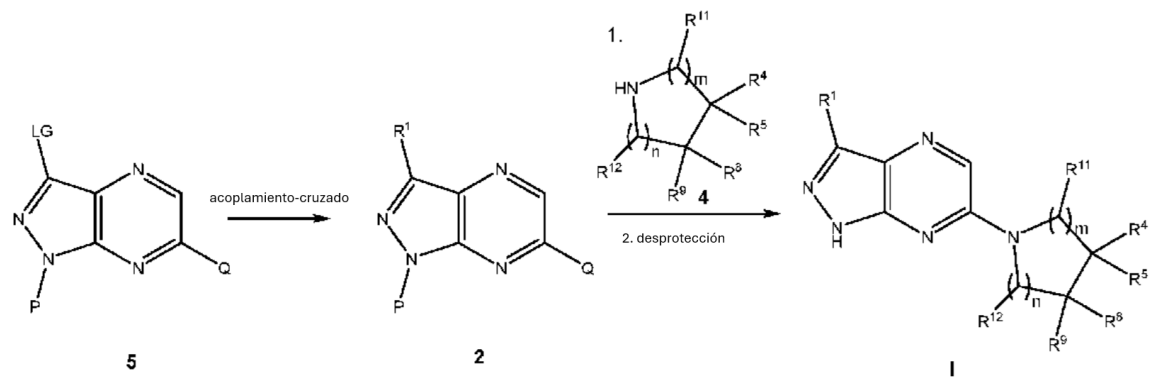
Teniendo claro el alcance de la materia reclamada en D2, es importante notar que este documento es aún más distante de la presente invención. Más específicamente, dicho documento no incluye un núcleo de pirazolopirazina, sino que presenta una unidad central de pirazina. Adicionalmente, no existe nada 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.

iv) A su vez, vale la pena mencionar que D3 divulga compuestos de Fórmula (I):

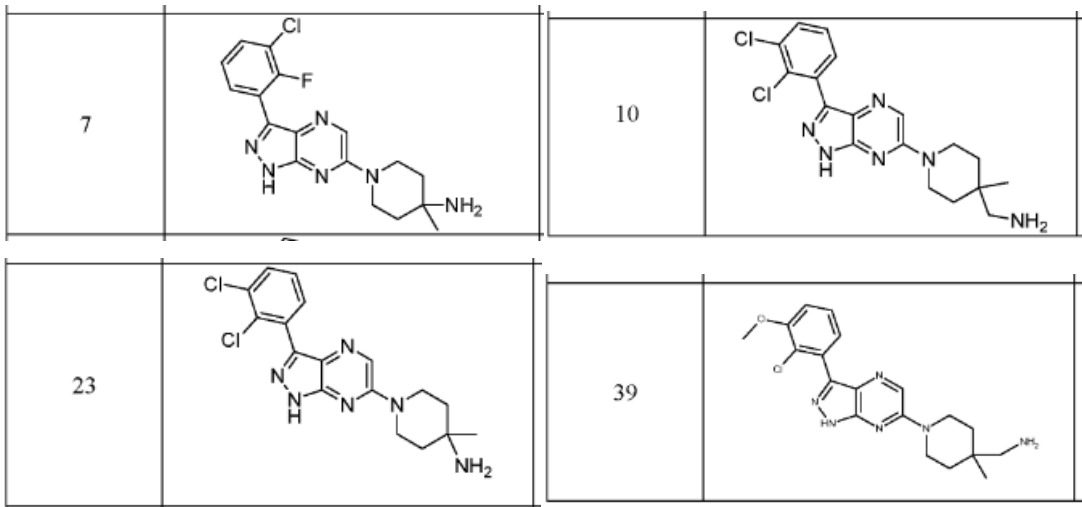


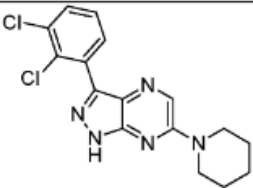
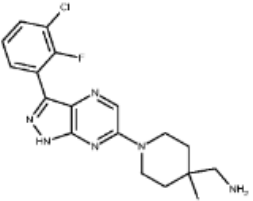
En particular, menciona que los compuestos de Fórmula (I) pueden ser preparados de forma general de acuerdo con el esquema de ejemplo:



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. Sobre esto, los únicos sustituyentes sobre los anillos monocíclicos son F, Cl, Br y -OCH<sub>3</sub>. Adicionalmente, se debe destacar que solo 6 ejemplos en D3 donde el anillo monocíclico se encuentra disustituido:



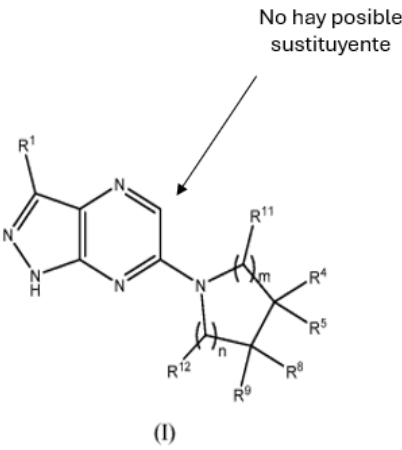
|    |                                                                                   |    |                                                                                     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 45 |  | 48 |  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|

En todos los ejemplos anteriormente descritos, los sustituyentes se encuentran ubicados en las posiciones análogas a R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> de la presente solicitud. No hay ejemplos en D3 donde los sustituyentes estén presentes en las posiciones R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, *i.e.*, las posiciones que se encuentran sustituidas en la Reivindicación 1 de la presente solicitud para formar el anillo bicíclico.

En consecuencia, D3 también difiere de la presente solicitud por los siguientes motivos:

- (i) sólo divulga compuestos en donde el núcleo de pirazolo[3,4-b]pirazina está sustituido con un anillo monocíclico;
- (ii) la sustitución del anillo monocíclico solo es posible con F, Cl, Br y -OCH<sub>3</sub>;
- (iii) no muestra que sustituyentes de mayor tamaño, como anillos fenilo o piridinilo, son aceptables;
- (iv) no presente evidencia de que se pueda hacer una doble sustitución en las posiciones R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> de la presente solicitud; y
- (v) no proporciona expectativas razonables de que las posiciones R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> de la presente solicitud pueden unirse para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros.

Adicionalmente, en cada uno de los ejemplos de D3, dispuestos en la Tabla 1, la posición 5 del núcleo de pirazolo[3,4-b]pirazina está insustituida. Así, la enseñanza evidente de D3 es que en tal posición no debería haber sustituciones de ningún tipo, como se refleja en la definición de la Fórmula (I) de D3



En consecuencia, los compuestos donde la posición 5 se encuentra sustituida por  $-CH_3$  o  $-CH_2OH$  en lugar de hidrógeno no es obvia a la luz de D3.

v) Así, es posible afirmar que el Despacho está intentando relacionar cualquier mención aislada de las características de los compuestos y el método de preparación reclamados en la presente invención a partir de D1 en combinación con D2 y D3, sin considerar el contexto en el que dichas características sean mencionadas. Sin embargo, no existe ningún tipo de sugerencia o enseñanza en D1, en combinación con D2 o D3, que hubiera motivado a la persona medianamente versada en la materia a obtener los compuestos aquí reclamados con su patrón de sustitución específico.

vi) Lo anterior se soporta también en lo declarado en el MAP, donde las invenciones en el campo de la química (farmacéutica) tienen nivel inventivo cuando tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o **cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**<sup>5</sup>. En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia, guiada por las enseñanzas de D1 en combinación con D2 o D3, no habría llegado a la estructura y patrón de sustitución de los compuestos reclamados en la Reivindicación 1 o a las etapas específicas del proceso reclamado en la Reivindicación 43 con una expectativa razonable de presentar la actividad sobre la inhibición de SHP2 como se demuestra en el Capítulo Descriptivo.

vii) Ahora bien, el Despacho afirma que “(...) las variaciones de estos grupos funcionales como hidroxilo ( $-OH$ ) o  $CH_3$  en posiciones análogas a la de  $R^1$  ya era una estrategia ampliamente conocida por el experto (...)”. No obstante, me permito recordarle al Despacho que el uso correcto del bioisosterismo exige parámetros físicos, químicos, electrónicos y conformacionales, cuidadosamente analizados para predecir modificaciones, en términos, por ejemplo, de acción farmacológica (v.g. interacción con receptores). Cualquier reemplazo bioisostérico debe ser precedido rigurosamente por un análisis cuidadoso de lo siguiente:

- i. tamaño, volumen y distribución electrónica de los átomos, y consideraciones sobre el grado de hibridación, polaridad, ángulos de enlace y efectos inductivos y mesoméricos;
- ii. grado de solubilidad lipídica y acuosa, para permitir la predicción de alteración de propiedades fisicoquímicas, como logP y pKa;

---

<sup>5</sup> Comunidad Andina de Naciones. 2022. Manual Andino de Patentes. Capítulo III, Sección 11.11.1.1

- iii. reactividad química de los grupos funcionales o subunidades estructurales bioisostéricas, para predecir alteraciones significativas en la biotransformación, incluyendo cambios de toxicidad;
- iv. factores conformacionales, incluyendo capacidad diferencial para formar enlaces de hidrógeno intermoleculares o intramoleculares.

Asimismo, las modificaciones bioisostéricas pueden alterar la actividad biológica de una molécula. Como se muestra en *Patani, et al*<sup>6</sup> cuando el grupo fenilo de la penicilina G es reemplazado con el grupo  $\beta$ -aminooxipropionilo la potencia contra bacterias grampositivas y gramnegativas fue reducido aproximadamente un 50% (véase Página 3162, columna izquierda, Párrafo 2). De forma similar, la sustitución del metileno con un átomo de azufre u oxígeno en sustituciones isostéricas divalentes en el sistema pirazino[2,1-a][2]benzacepina dio como resultado análogos con una potencia reducida en comparación con el análogo carbocíclico (véase Página 3159, columna izquierda, Párrafo 2).

De hecho, D2 enseña un ejercicio para identificar los determinantes estructurales que rigen la eficacia y potencia de los ligandos alostéricos de **SHP2** a nivel celular a partir de diversas estructuras. Sin embargo, este estudio lleva a los autores a concluir que la sustitución del núcleo **pirazolopirimidinona** por otros heterociclos 5,6-fusionados proporcionó nuevos andamiajes alostéricos potentes, que, como puede observarse, son estructuralmente diferentes de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia habría tenido que comprender la importancia de sintetizar cada uno de los bioisómeros y probar cada uno de ellos para determinar si, en efecto, presentan una actividad biológica similar.

En el presente caso, el conocimiento en sustituciones bioisostéricas para sistemas cíclicos no guía de forma inmediata y sin ambigüedades a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención con los efectos específicamente conseguidos. Dichas divulgaciones solo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, pero de ninguna manera guían a la persona medianamente versada en la materia a obtener de forma inmediata la materia aquí reclamada. En otras palabras, la persona medianamente versada en la materia habría tenido que recurrir a experimentación adicional excesiva para determinar el efecto de cualquier cambio particular en la estructura sobre la actividad biológica de los compuestos resultantes.

---

<sup>6</sup> Patani, G. A., et al. 1996. Bioisosterism: A rational approach in drug design. Chemical Reviews; 96(8): 3147-3176. Recuperado de <https://doi.org/10.1021/cr950066q>

viii) Además, es relevante mencionar que el análisis de nivel inventivo debe ser basado en si la presente invención es obviamente derivada de dicho arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente no es el presente caso. Siendo lo anterior, el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486. En otras palabras, el Artículo 18 determina que el nivel inventivo de ser reconocido si la invención no es evidentemente derivada del arte previo citado. De hecho, el MAP indica que el trabajo del examinador es determinar si la invención es evidente o no a partir de las enseñanzas del arte previo<sup>7</sup>, lo cual no ha sucedido en este caso, considerando que el Despacho no ha explicado *por qué* la persona medianamente versada en la materia habría desarrollado el compuesto como se reclama en la Reivindicación 1 que inhibe específicamente SHP2, o el proceso reclamado en la Reivindicación 43, únicamente basada en las enseñanzas de D1 en combinación con D2 o D3.

En consecuencia, las características estructurales y el patrón de sustitución específicamente reclamados puede causar un efecto drástico que no puede ser predicho. Pero, en todo caso, demostrar un efecto impredecible no es el estándar legal y, en este caso, las características particulares de los compuestos reclamados no habrían sido obviamente derivadas por la persona medianamente versada en la materia a la luz de D1.

ix) Adicionalmente, resulta relevante notar que el Despacho no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia la composición aquí reclamada, que, como se demostró anteriormente, no existen. Por ello, es claro observar que se empleó un análisis en retrospectiva, ya que, si bien D1 y D2 o D3 mencionan compuestos y métodos de síntesis de los mismos similares a los reclamados, ninguno de los documentos citados por el Despacho divulga la misma estructura reclamada con el patrón de sustitución específicamente reclamado en la presente solicitud, y mucho menos un proceso para preparar dichos compuestos que comprenda los pasos y condiciones específicos de la invención. No existe enseñanza particular en D2 o D3 que hubiera motivado a la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones específicas de los compuestos de D1 para obtener los compuestos o el proceso de síntesis reclamados. Es decir, el Despacho simplemente combinó las características estructurales previamente descritas en D1 a D3, sin considerar las enseñanzas particulares de dicho arte previo como un todo y las diferencias con la presente invención. Es decir, las conclusiones del Despacho simplemente buscan hallar las características esenciales de la invención reclamada en

---

<sup>7</sup> Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.1.

porciones fragmentas del arte previo, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara.

En el presente caso, la simple y desconectada mención de posibles sustituyentes o de pasos y condiciones en el arte previo no guía de manera inmediata a la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención con las características específicas y los efectos técnicos alcanzados. Dichas divulgaciones solo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, pero de ninguna manera guían de forma **inmediata y sin ambigüedades** a la persona medianamente versada en la materia a obtener la materia reclamada. En este aspecto, el Despacho argumenta que la persona medianamente versada en la materia habría estado motivada por D2 a incluir el radical hidroxilo o hidrógeno para formar un metilo en los compuestos de D1, junto con las modificaciones rutinarias y el conocimiento general como se menciona en el documento complementario, para llegar a la materia reclamada en la Reivindicación 1. Sin embargo, el Despacho explica por qué la persona medianamente versada en la materia habría decidido incluir arbitrariamente un sustituyente R<sup>1</sup> como la presente invención en D1, considerando en las estructuras divulgadas en D2 o en el documento complementario, que corresponden a **pirazinas**, en el primer caso, y **pirazolopirimidinonas** en el segundo. Tampoco explica por qué la persona medianamente versada en la materia no incluyó un anillo A en D1 como posible opción de sustitución en el grupo arilo.

x) Por todo lo señalado anteriormente, es claro que no existen indicaciones particulares en D1, D2 y/o D3 que motiven obvia e inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a llegar al compuesto reclamado, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De igual manera, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por el arte previo, no podría llegar de manera evidente a la presente invención, y mucho menos predecir los efectos técnicos derivados de la misma, por el contrario, y conforme a los lineamientos de la SIC, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de dichos documentos. Por lo tanto, respetuosamente considero que la Reivindicación 1, así como la Reivindicación 43 son inventivas a la luz de D1, D2 y/o D3.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un nuevo examen de fondo, para lo cual anexo el comprobante de pago de la tasa correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos

de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificaciones a las reivindicaciones.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de examen adicional.