

Señora
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.- **GASHERBRUM BIO, INC.** - Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT PCT/CN2021/075488 para "**AGONISTAS HETEROCÍCLICOS DE GLP-1**". - Clase **C07D 471/04**.-Expediente número **NC2022/0011065**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 1 de diciembre de 2025.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Examinador en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **21309** en relación con el título, la claridad del capítulo reivindicatorio, la descripción y el nivel inventivo de la presente solicitud, dirijo su atención a las siguientes modificaciones y argumentos, mediante los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. Capítulo reivindicatorio

3.1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Es deseo del solicitante presentar una modificación al capítulo reivindicatorio, la cual se resume de la siguiente manera:

- ♦ Se eliminaron las reivindicaciones 1 a 21 actualmente presentadas.
- ♦ Se ajustaron las numeraciones y las dependencias de las reivindicaciones.
- ♦ Se modificó la nueva reivindicación 1, limitando las definiciones de los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^{9d}, R^{AA}, R^{AB}, R^{AC}, R^{Cb}, R^a, R^b, R^{QC} y R^{QA},

con pleno soporte en las reivindicaciones 22 a 24 actualmente presentadas, y en la página 52 de la descripción.

- ♦ Se modificaron las nuevas reivindicaciones 2 y 3 (reivindicaciones 25 y 26 actualmente presentadas), reflejando las modificaciones de la nueva reivindicación 1.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado comprende 14 reivindicaciones que cuentan con pleno sustento en la descripción originalmente presentada, cumpliendo así con lo dispuesto en el artículo 34 de la Decisión Andina 486.

3.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el Examinador plantea las siguientes objeciones:

- ♦ *«En las reivindicaciones 1, 19, 22, 26 y 37 se hace referencia a solvatos de los compuestos, sin embargo, en la descripción no se encuentra sustento de su obtención.»*

Al respecto, se eliminaron todas las menciones a solvatos en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se considera superada esta objeción.

- ♦ *«Las reivindicaciones 1 a 7 no son concisas porque las definiciones de A, B, C, R¹, R², R³, L¹, L², Q¹, Q², Q³, Q⁴ y Q⁵ comprenden un número muy extenso de alternativas (...)».*

Al respecto, se eliminaron las reivindicaciones 1 a 7 actualmente presentadas. Asimismo, la nueva reivindicación 1 cuenta con definiciones razonablemente restringidas de los sustituyentes, las cuales están explícitamente soportados en la

descripción y los ejemplos de la solicitud. Asimismo, estos cambios se reflejan en el capítulo reivindicatorio modificado. Por lo tanto, solicito amablemente que se reconsidere esta objeción.

- ♦ «La reivindicación 1 no está debidamente sustentada en la descripción porque las definiciones de A , B , C , R^1 , R^2 , R^3 , L^1 , L^2 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 y Q^5 son grupos funcionales y no existe evidencia de que todos ellos conserven la misma actividad.»

Al respecto, recalco que la nueva reivindicación 1 cuenta con una generalización razonable de los sustituyentes mencionados, cuyo soporte se encuentra en la descripción y los ejemplos de la solicitud. Por lo tanto, solicito amablemente que se reconsidere esta objeción.

En vista de todo lo anterior, el capítulo reivindicatorio es totalmente claro, conciso y soportado por la descripción, cumpliendo así lo dispuesto en el artículo 30 de la Decisión Andina 486.

4. Descripción

Con respecto a la descripción, el Examinador indica que la mayoría de las fórmulas estructurales no son legibles. Con el fin de atender esta objeción, se anexa copia de las páginas 1-197, correspondiente a la descripción modificada. Por tanto, solicito atentamente que se reconsidere esta objeción.

Así las cosas, la descripción modificada cumple con lo dispuesto en el artículo 28 de la Decisión Andina 486.

5. Título

En este aspecto, el Examinador plantea que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. Con el fin de atender esta objeción, el solicitante modificó el título a:

«Derivados de tetrahidropirazolopiridina como agonistas de GLP-1»

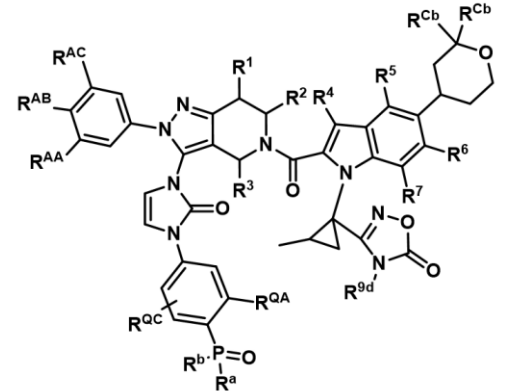
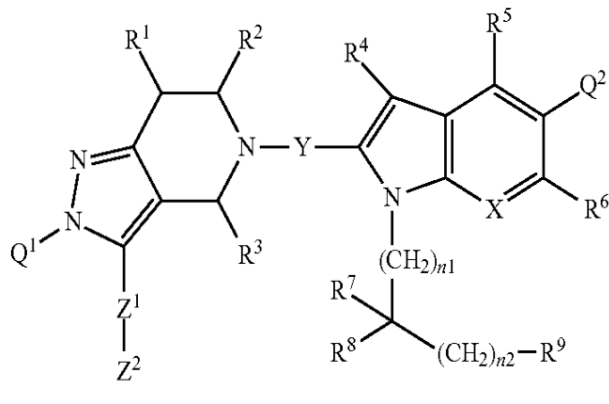
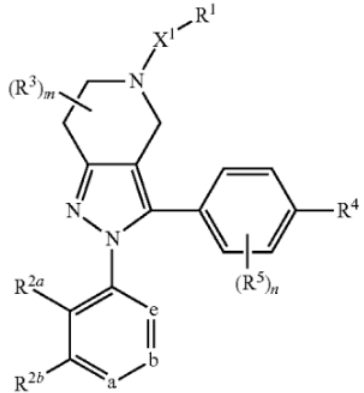
Dicho título se ajusta de manera adecuada al alcance de la descripción y el capítulo reivindicatorio modificado, por lo que solicito amablemente que se reconsidere esta objeción.

Así las cosas, el título modificado cumple con lo dispuesto en el artículo 27 de la Decisión Andina 486.

6. Nivel inventivo

El Examinador objeta el nivel inventivo de la reivindicación 1, y sus reivindicaciones dependientes 2 a 37, a la luz de los documentos **D1** (US2019/0225604) y **D2** (US2019/0300526).

El Examinador considera que D1 es el estado de la técnica más cercano de la invención definida en la reivindicación 1, identificando como diferencia la presencia del sustituyente R^{QB} , en donde R^{QB} es $P(=O)R^aR^b$. Según el Examinador, la inclusión de sustituyentes que comprenden fósforo en compuestos para su uso en tratamiento de desórdenes inflamatorios y cardiovasculares, incluyendo la obesidad, se encontraría previamente divulgada en D2, puesto que este describe compuestos moduladores del receptor C5a (C5aR).

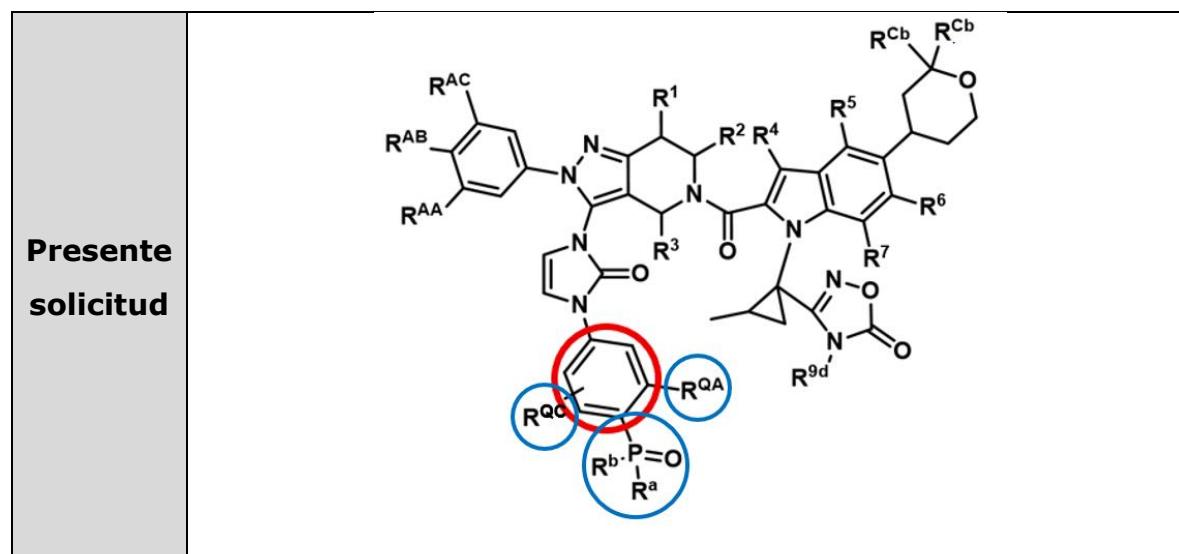
Presente solicitud		Actividad agonista de GLP-1
D1		Actividad agonista de GLP-1
D2		Actividad antagonista de C5aR

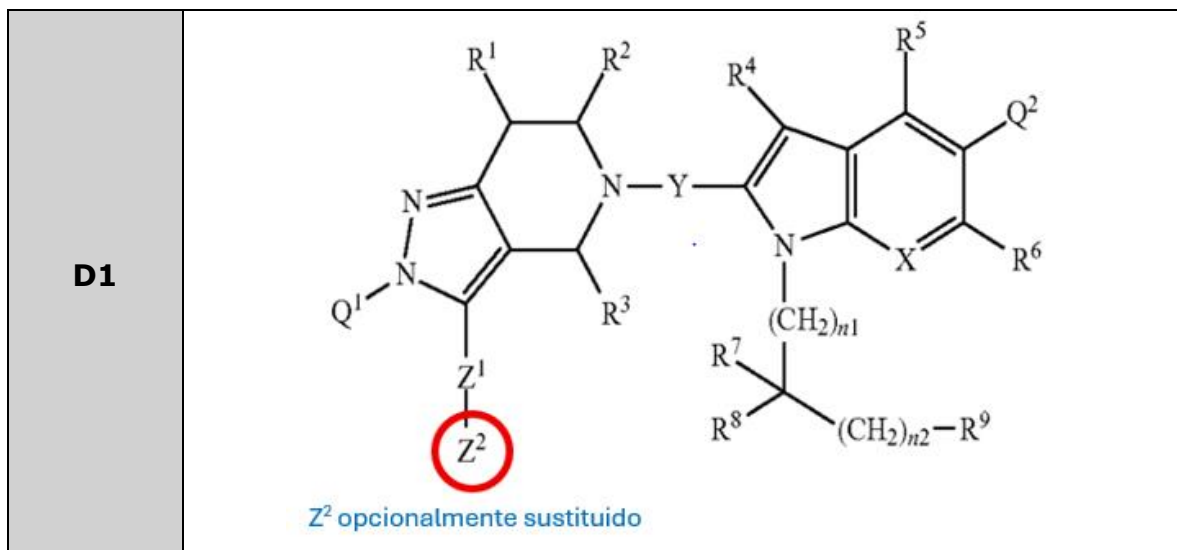
Por lo tanto, el Examinador considera que una persona versada en la materia estaría motivada a incluir el sustituyente R^{QB} en el compuesto de D1, para obtener el producto de la reivindicación 1, según las enseñanzas de D2.

En el presente caso, discrepo del criterio del Examinador, debido a que la invención de la solicitud no puede ser derivada de manera evidente con las enseñanzas de los documentos citados, como será demostrado a continuación.

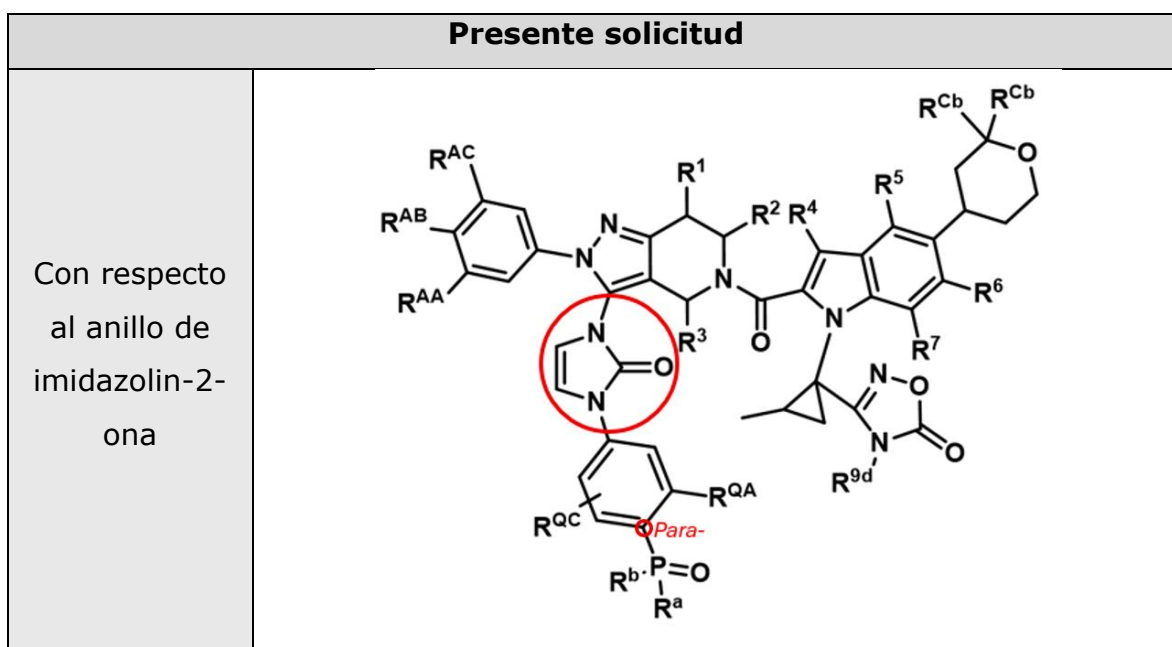
6.1. D1 no anticipa ni sugiere la invención reivindicada

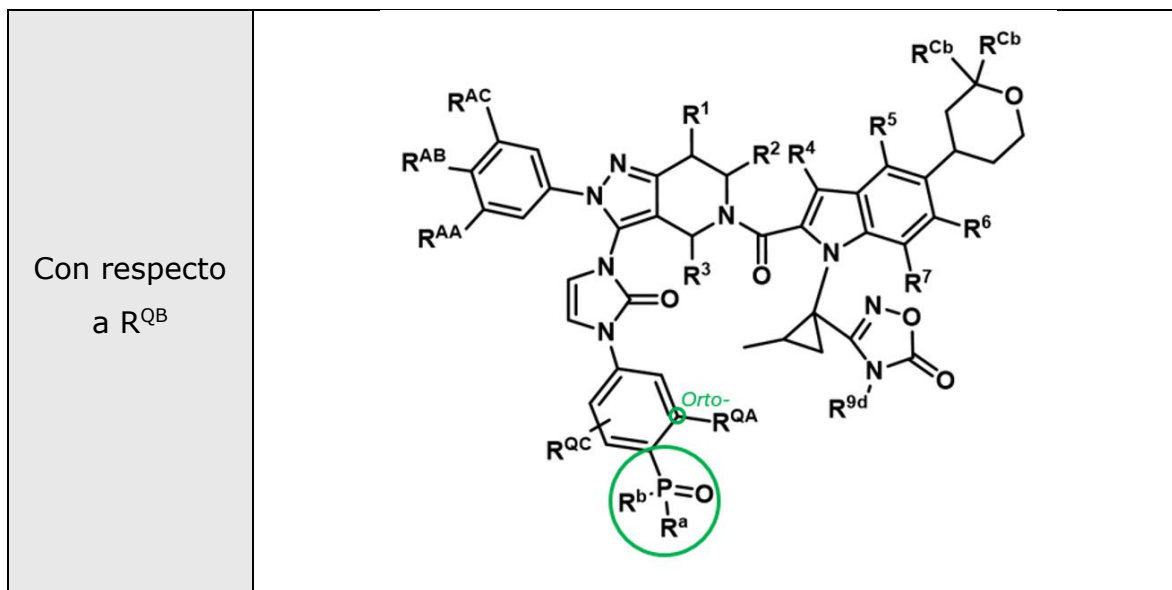
En primer lugar, la nueva reivindicación 1 reclama compuestos derivados de tetrahidropirazolopiridina en donde **R^{QB} es un óxido de fosfina P(=O)R^aR^b**. Por su parte, la reivindicación 1 de D1 define que Z² está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes (equivalentes a R^{QA}, R^{QB} y R^{QC} de la presente solicitud) seleccionados del grupo A. Sin embargo, **el grupo A de D1 no incluye óxidos de fosfina**.





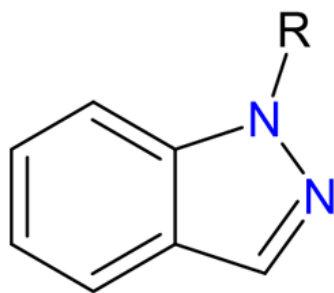
En segundo lugar, la presente solicitud reclama compuestos en donde **R^{QB}** se encuentra en posición para- con respecto al anillo heterocíclico imidazolin-2-ona, y en donde **R^{QA}** se encuentra en posición orto- con respecto a R^{QB}.



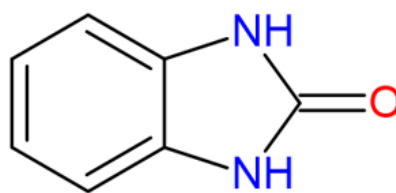


Por el contrario, **D1 no divulga los patrones de sustitución** para los sustituyentes de Z².

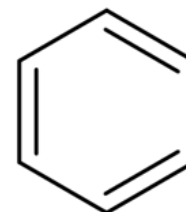
Adicionalmente, los cinco compuestos de D1 con mayor actividad biológica (compuestos ejemplares 16, 26, 31, 32 y 66) y el compuesto utilizado para los ensayos *in vivo* (compuesto ejemplar 67) tienen un grupo **indazol** o **benzoimidazolona** en la posición de Z², en vez de un grupo **fenilo**, como sí es reclamado en la invención.



Indazol



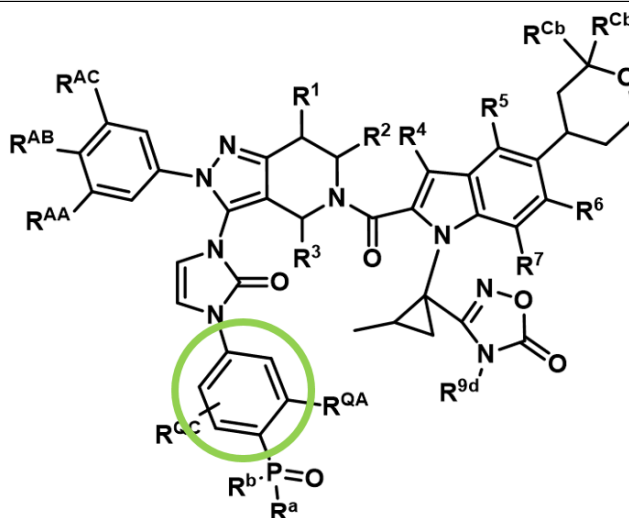
Benzoimidazolona



Fenilo

Algunos ejemplos representativos de D1			
Ej. N°	Estructura	Ej. N°	Estructura
16		32	
26		66	
31		67	

Presente solicitud



Más aún, alrededor del 85 % de los compuestos en D1 contienen **estructuras bicíclicas** fusionadas en dicha posición. En ese sentido, una persona versada en la materia estaría motivada a mantener esas estructuras bicíclicas, en vez de incluir un **grupo fenilo mono o disustituido**, como **sí** reclama la invención. Por lo tanto, la información divulgada por D1 sugiere que la presencia de los biciclos fusionados en la estructura de los compuestos es relevante para su actividad biológica.

6.2. La combinación de D1 y D2 no conduce de forma evidente a los compuestos reivindicados

Por su parte, D2 divulga compuestos de biciclos fusionados que actúan como antagonistas del receptor C5aR, los cuales están generalizados por las siguientes fórmulas:

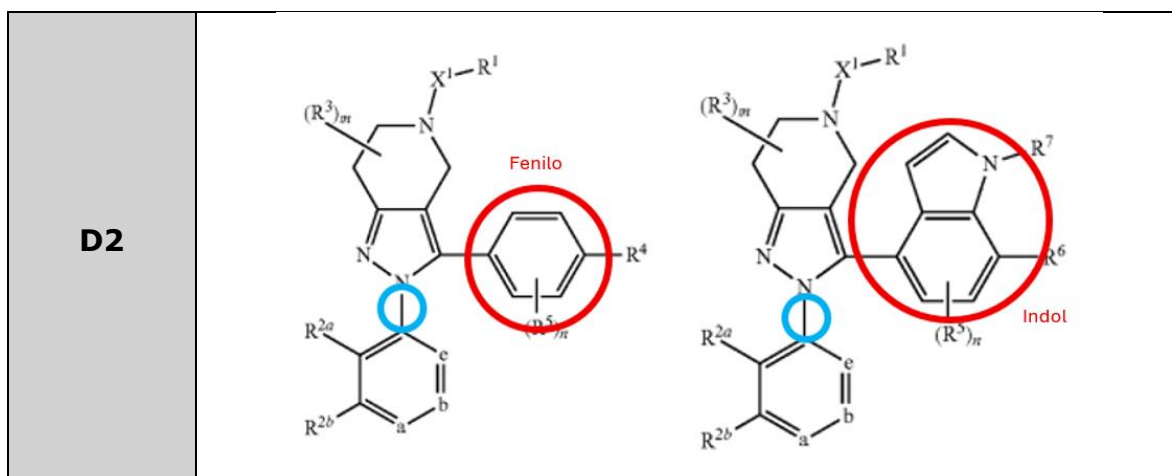
IA	IB	IC
----	----	----

LLOREDA · CAMACHO & CO

IIA	IIB	IIC

Al respecto, dirijo su atención a que los compuestos reclamados por D2 tienen **un grupo fenilo o un grupo indol** en la posición equivalente a la de la **imidazolin-2-ona**:

Presente solicitud	
-------------------------------	--



Además, a partir de la comparación anterior, es evidente que los compuestos de D2 no tienen un grupo carbonilo que actúa como punte entre la pirazolopiridina y el indol, como sí se encuentra en la invención. Así las cosas, es claro que las estructuras de los compuestos divulgados en D2 son fundamentalmente distintas a la de los compuestos actualmente reclamados.

Con respecto a la inclusión de sustituyentes con fósforo, el Examinador afirma que esta característica se encontraría previamente divulgada en D2. Si bien la presencia de sustituyentes con fósforo es un elemento común entre D2 y la invención, D2 menciona que estos se encuentran en la estructura de profármacos (reivindicación 1 de D2), en forma de fosfatos y fosfonatos ($-OPO_3(R^{10})_2$ y $-PO_3(R^{10})_2$). En ese sentido, los sustituyentes con fósforo de D2 no son óxidos de fosfina, ni hacen parte del núcleo estructural. En cambio, la presente solicitud sí reclama compuestos con el **óxido de fosfina como sustituyente permanente en el núcleo estructural**.

Adicionalmente, D2 se refiere a compuestos antagonistas del receptor C5aR, mientras que los compuestos reclamados por la invención son agonistas de GLP-1, por lo que D2 tiene una **diana terapéutica distinta** a la de la invención. Al respecto, D2 no sugiere que la inclusión de un sustituyente óxido de fosfina conlleve a un cambio en la actividad biológica de los compuestos.

En consecuencia, las enseñanzas de D2 no son suficientes para que una persona versada en la materia sea motivada a seleccionar un óxido de fosfina como sustituyente permanente y, con eso, obtener compuestos agonistas de GLP-1 con una expectativa razonable de éxito.

6.3. Conclusión

Finalmente, la persona versada en la materia no tendría una motivación técnica para aplicar las enseñanzas de **D2** e incorporar un sustituyente con fósforo en los compuestos de **D1** con el fin de obtener los compuestos actualmente reclamados. Asimismo, resalto que los documentos citados D1 y D2 no divulgan la inclusión de un grupo fenilo mono o disustituido, ni que este grupo esté sustituido con un óxido de fosfina. En consecuencia, **la combinación de los documentos D1 y D2 no es suficiente para llegar de manera evidente a los compuestos reivindicados.**

En vista de lo anterior, los documentos citados D1 y D2, considerados individualmente o en conjunto, no describen, enseñan, ni sugieren la materia reclamada en la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por ende, **la invención reclamada en la reivindicación 1, y sus reivindicaciones dependientes 2 a 14** (reivindicaciones 25 a 37 actualmente presentadas), **tienen nivel inventivo.**

Por lo tanto, la materia reclamada en la presente solicitud **cumple el requisito de nivel inventivo**, de conformidad con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión Andina 486. Así las cosas, amablemente solicito que se reconsidere esta objeción.

7. Adicionalmente, es deseo del solicitante presentar dos (2) solicitudes divisionales, con base en la materia presentada en PCT, dirigidas a compuestos

LLOREDA · CAMACHO & CO

que actúan como agonistas de GLP-1 y que sean útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM).

Teniendo en cuenta lo anterior, la información y documentación detalladas para la presentación de las solicitudes divisionales se describen debidamente en los memoriales correspondientes, radicados el día de hoy.

8. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de las páginas 1-196 correspondientes a la descripción modificada.
- Copia de las páginas 197-202 correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado, constituido por 14 reivindicaciones.

9. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por (i) las modificaciones mencionadas y (ii) la presentación de las solicitudes divisionales con su respectivo examen de patentabilidad se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de la modificación y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señora Superintendente,

Ana María Castro
ANA MARÍA CASTRO WEY
T.P. 94.951.

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