

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2021/0008089

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPUESTOS DERIVADOS DE HETEROCICLO Y HETEROARILO NITROGENADO COMO AGONISTAS DE GLP-1R Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN”

Solicitante: QILU REGOR THERAPEUTICS INC.

Nuestra Ref.: P2021/000118

RESPUESTA AL OFICIO No. 21267,

NOTIFICADO EL 29 DE DICIEMBRE DE 2023

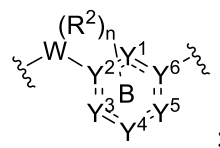
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 4 de abril de 2022, como Modificaciones Voluntarias. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2-6, 8, 9, 11, 12, 14-17, 19, 21, 24-26 y 34;
- se eliminan las expresiones “estereoisómero”, “solvato” e “hidrato”, “al menos” y “opcionalmente” y se reemplazan las expresiones “opcionalmente sustituido”, y “uno o más” por “no sustituido o sustituido con” y “1 a 4”, respectivamente y a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- en la nueva Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 30) se elimina la definición de W;

- la Reivindicación 1 se modifica para reemplazar la fórmula (I) por la fórmula (IV-A). Y se limita de acuerdo con el alcance de las antiguas Reivindicaciones 4-6, 8, 12, 17, 19, 21, y 23. Se ajustan las demás reivindicaciones de acuerdo con este cambio;
- en las nuevas Reivindicaciones 24 y 25 (antiguas Reivindicaciones 31 y 32) para



corregir un error obvio en la definición de

- en la nueva Reivindicación 16 (antigua Reivindicación 33) se eliminan las definiciones de R¹ y m;
- en la nueva Reivindicación 17 (antigua Reivindicación 35) se eliminan la definición de R¹
- la nueva Reivindicación 19 (antigua Reivindicación 37) se modifica para mencionar los compuestos específicos, lo que encuentra soporte en el Ejemplo 6 y en el Cuadro 1 del Capítulo Descriptivo;
- 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 estas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, esta corresponde a una drástica limitación de la materia reclamada originalmente.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones sobre el Capítulo Reivindicatorio:

- las expresiones “opcionalmente”, “uno o más”, “al menos”, presentes en las Reivindicaciones 1, 5, 6, 10, 14, 15, 16, 19, 20, 23, 27, 33, 35, son imprecisos;
- los términos: “*estereoisómero*”, “*solvato*”, “*hidrato*” carecen de soporte en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 1 a 35 no son concisas para las definiciones del anillo A, anillo B, anillo C, X1, X2, X3, X4, X, W, Y1, Y3, Y4, Y5, Z1, Z2, Z3, Z4, T2, T3, T4, T6, T7, T8, EE, Ra, Rb, Rc, Rd, R1, R2, R3, R4, los cuales pueden presentar múltiples opciones de diferentes sustituciones;
- las Reivindicaciones 1 a 38 carecen de soporte en el Capítulo Descriptivo porque las definiciones del anillo A, anillo B, anillo C, X1, X2, X3, X4, X, W, Y1, Y3, Y4, Y5, Z1, Z2, Z3, Z4, T2, T3, T4, T6, T7, T8, EE, Ra, Rb, Rc, Rd, R1, R2, R3, R4, presentar

un sin número de compuestos y composiciones farmacéuticas sin que se demuestre la misma actividad;

- las Reivindicaciones 1 y 23 incluyen varios disclaimers impidiendo determinar los compuestos reclamados;

b- i) En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminaron las Reivindicaciones 2-6, 8, 9, 11, 12, 14-17, 19, 21, 24-26 y 34, y las expresiones “*estereoisómero*”, “*solvato*” e “*hidrato*”, “*al menos*” y “*opcionalmente*”. De forma similar, y sin que esto corresponda a una aceptación total y parcial de la objeción del Despacho que se eliminan los *disclaimers*.

Adicionalmente, se reemplazan las expresiones “*opcionalmente sustituido*”, y “*uno o más*” por “*no sustituido o sustituido con*” y “*1 a 4*”, respectivamente, por lo que considero totalmente superada las objeciones relacionadas.

En relación con la supuesta amplitud de las Reivindicaciones 1 a 38, únicamente para facilitar el trámite sin que esto corresponda a una aceptación total y parcial de la objeción del Despacho, se modifica la definición de cada sustituyente para eliminar los términos heterociclilo y heteroarilo.

Así las cosas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC), permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

3. a- El Despacho señala que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de WO2018109607 (D1).

El Despacho considera a D1 como el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga compuestos derivados de ácidos 6-carboxílicos de bencimidazoles y 4-aza, 5-aza, 7-aza y 4,7-diaza-benzimidazoles como agonistas de GLP-1R, procesos para preparar tales compuestos y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

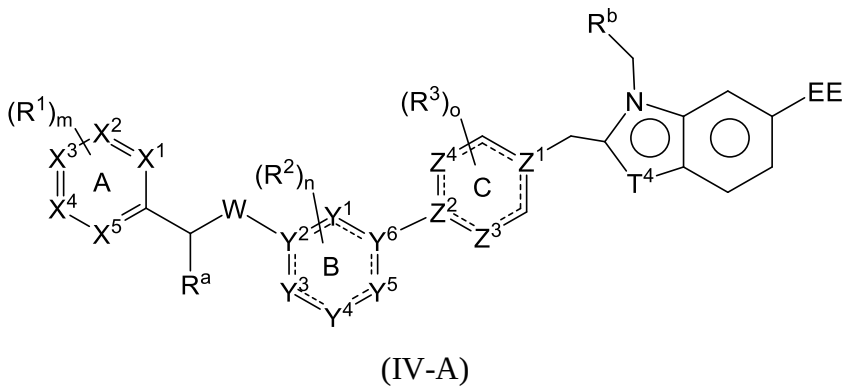
El Despacho afirma que a diferencia entre la Reivindicación 1 y el compuesto de D1, consiste en el sistema de anillos heterociclos sustituidos unido al benzimidazol. Sin embargo, el Despacho considera que incluir específicamente el sistema de anillos heterociclos sustituidos unido al benzimidazol proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba D1.

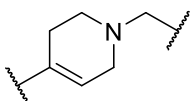
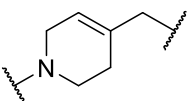
Así las cosas, el problema técnico es: “¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?”

Sin embargo, el mismo D1 ya divulgaba el incluir el sistema de anillos heterociclos sustituidos unido al benzimidazol para la prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiometabólicas tales como: diabetes, dislipidemia, obesidad, entre otras. Además, este tipo de compuestos derivados de benzimidazol son conocidos y comúnmente usados¹.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el sistema de anillos heterociclos sustituidos unido al benzimidazol del D1 en los compuestos derivados de benzimidazol sustituidos del mismo documento, llegando así al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

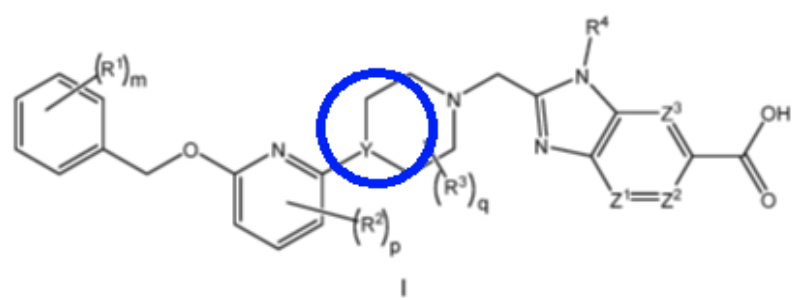
b. Al respecto, me permito llamar la atención a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Particularmente, la Reivindicación 1 ahora reclama un compuesto de fórmula (IV-A).

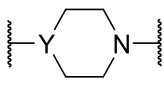


En donde el anillo C es  o , que es un anillo **no saturado**.

¹ Hampp, C. et al. (2014). Use of antidiabetic drugs in the US 2003-2012. Diabetes care 37. 1367-1374.

Por el contrario, el D1 divulga un compuesto de Fórmula I

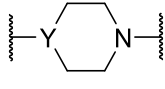


en donde la porción del anillo () encerrado en el círculo azul corresponde al anillo C de la Reivindicación 1, que es un anillo saturado. Nada en el D1 enseña que el anillo C debería ser un anillo no saturado. En consecuencia, el D1 no enseña cada elemento de la reivindicación 1 actual.

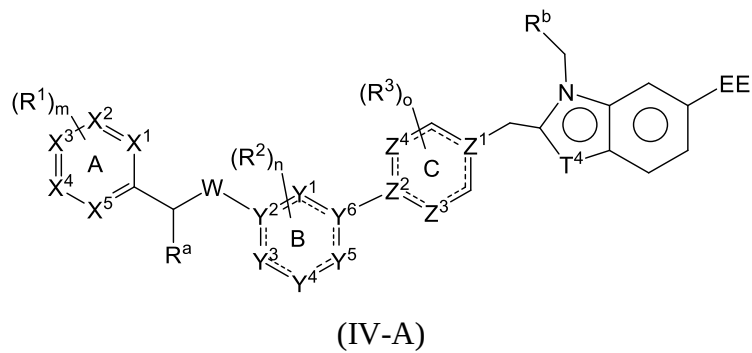
Adiciona a las diferencias estructurales antes señaladas, la materia acá remada presenta nivel inventivo frente al D1, por las siguientes razones:

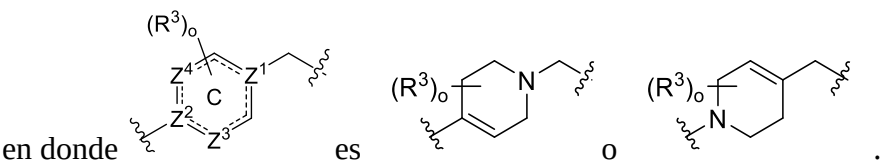
- I) El D1 no explica cómo una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos actualmente reivindicados.

D1 divulga e un compuesto de Fórmula (I) como agonista del receptor de GLP-1. El compuesto de Fórmula (I) se reproduce arriba.

Como se analizó anteriormente, el anillo () encerrado en el círculo azul es saturado. Asimismo, Y puede ser CH o N.

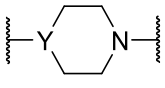
Por el contrario, la Reivindicación 1 se refiere a un compuesto de formula IV-A o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La Formula IV-A se muestra a continuación:



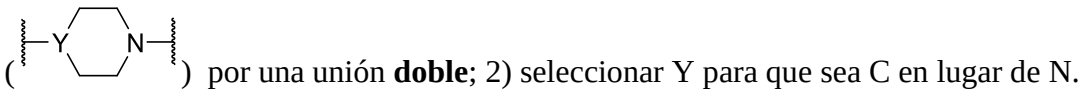


D1 divulga cientos de compuestos. Ni el Despacho ni el D1 indican qué compuesto elegiría la persona medianamente versada en la materia como compuesto principal para realizar modificaciones adicionales. En ausencia de enseñanzas o sugerencias, dicha persona se enfrentaría a numerosas opciones y no podría encontrar el compuesto principal como un punto de partida adecuado para hacer una modificación adicional sin experimentación indebida.

Incluso suponiendo que dicha persona pudiera identificar un compuesto principal, lo cual el solicitante no comparte, no puede llegar a los compuestos actualmente reivindicados basándose en las enseñanzas del D1.

Todos los compuesto divulgados en el D1 tienen el anillo  que es saturado. Para llegar a los compuestos de Fórmula II-A de la presente reivindicación 1, la persona avezada en la materia tiene que hacer al menos los dos siguientes cambios:

i.reemplazar una unión **simple** específica (próxima al átomo Y) del anillo

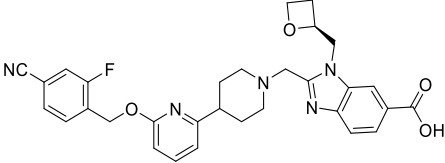
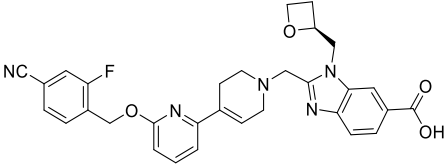
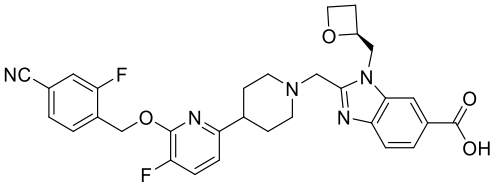
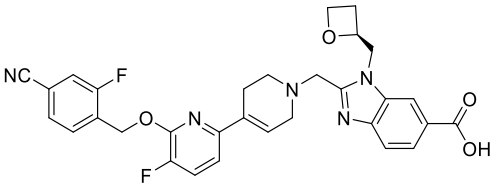
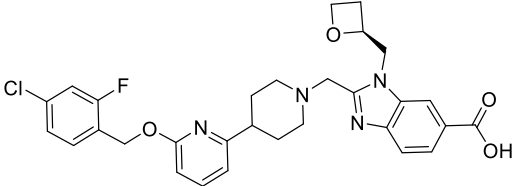
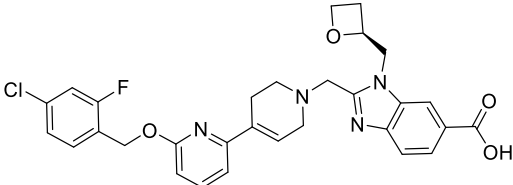


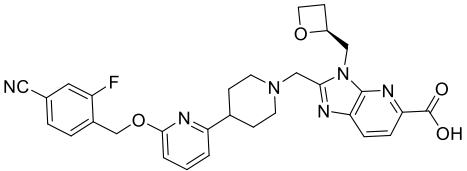
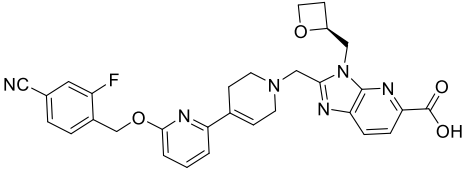
Sin embargo, el D1 no indica en ninguna parte por qué un experto en la materia realizaría estas modificaciones. En ausencia de enseñanzas o sugerencias, se enfrentaría a numerosas opciones y no podría llegar a las presentes reivindicaciones sin una comprensión retrospectiva. Sólo por esta razón, la presente reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes son inventivas frente al D1.

ii. La presente solicitud demostró que los compuestos reivindicados tienen actividad EC₅₀ superior a los análogos cercanos, lo cual no sería esperable para una persona experta en la materia en vista del D1.

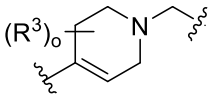
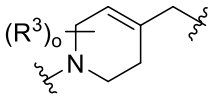
Asimismo, en la Tabla 4 del Capítulo Descriptivo se demuestra que los compuestos reivindicados tienen actividad EC₅₀ superior que los análogos cercanos en al menos dos ensayos con células (células HEK293T y CHO). Más significativamente, entre

todos los análogos cercanos, los Compuestos A, B, F y H están dentro del alcance de la Fórmula I del D1. Los datos comparativos entre los compuestos actualmente reivindicados y los compuestos A, B, F y H se reproducen a continuación.

Compuestos y Estructura de comparación	Valores de EC ₅₀ (μM) en células HEK293T	Valores de EC ₅₀ (μM) en células CHO
 (Compuesto A o Compuesto 418)	5.44E-04 ± 2.30E-04 (n=3)	1.53E-02 ± 0.464E-02 (n=6)
 (Compuesto 19)	2.19E-04 ± 0.898E-04 (n=16)	0.225E-02 ± 0.0590E-02 (n=6)
 (Compuesto B)	5.65E-03 ± 0.386E-03 (n=2)	463E-03 ± 93.1E-03 (n=5)
 (Compuesto 222)	0.517E-03 ± 0.337E-03 (n=2)	6.05E-03 ± 2.64E-03 (n=5)
 (Compuesto F)	4.12E-04 ± 3.73E-04 (n=2)	7.65E-03 (n=1)
 (Compuesto 221)	3.93E-04 ± 0.698E-04 (n=2)	3.28E-03 (n=1)

 (Compuesto H)	3.00E-04 ± 0.327E-04 (n=2)	3.50E-03 ± 0.700E-03 (n=3)
 (Compuesto 225)	1.68E-04 ± 0.488E-04 (n=4)	3.86E-03 ± 1.27E-03 (n=6)

A partir de los datos que figuran en la tabla anterior, puede observarse que los compuestos

actualmente reivindicados donde el anillo C es  o  son más potentes que los compuestos del D1 donde el anillo C es un anillo saturado, como ser, un anillo de piperidina.

En algunas situaciones, un compuesto reivindicado es aproximadamente 70 veces más potente que el compuesto descrito en el D1. Ver el Compuesto 222 frente al Compuesto B en células CHO. Sin una comprensión retrospectiva, la persona medianamente versada en la materia no habría esperado razonablemente que reemplazar un anillo de piperidina saturado en los compuestos del D1 con un anillo C no saturado fuera a provocar una mejora tan significativa de la potencia.

Por lo tanto, la reivindicación 1 modificada y sus reivindicaciones dependientes poseen nivel inventivo frente al D1.

4. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por:

“*COMPUESTOS DERIVADOS DE HETEROCICLO Y HETEROARILO NITROGENADO COMO AGONISTAS DE GLP-1R Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN*”

b- Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen 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 por concepto de modificaciones;
- Recibo de pago por concepto de examen adicional.