

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13821 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

Señores
QILU REGOR THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPUESTOS DERIVADOS DE HETEROCICLO Y HETEROARILO NITROGENADO COMO AGONISTAS DE GLP-1R Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN”
NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/CN2019/119373
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 19 de noviembre de 2019.
PRIORIDAD: CN PCT/CN2018/117047 22 de noviembre de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

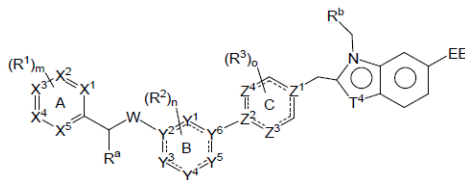
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 27 de marzo de 2024 bajo el número NC2021/0008089, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de compuestos para la prevención y/o tratamiento de fácil administración para enfermedades cardiometabólicas y asociadas.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea compuestos de fórmula (IV-A) derivados de heteroarilos y heterociclos nitrogenados como agonistas de GLP-1R para enfermedades cardiometabólicas tales como: diabetes, dislipidemia, obesidad, entre otras.



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 27 de marzo de 2024 bajo el número NC2021/0008089.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Oficio N° 13821 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que las reivindicaciones 19 a 21 no son claras, porque en cada pie de las estructuras de los compuestos específicos se menciona la palabra “Compound”, lo cual se considera incorrecto, en el sentido de que el objeto de las reivindicaciones debe ir redactado en idioma castellano. Por lo tanto, se sugiere realizar la respectiva corrección.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 22 de noviembre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2018109607	GLP-1 receptor agonists and uses thereof	21 de junio de 2018

D1¹ divulga 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 (Resumen; Pág. 102, compuesto 4A-01; Pág. 167- 176, tabla 9; reivindicación 1).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0008089 del 27 de marzo de 2024) se refiere a: “*Un compuesto representado por la fórmula estructural (IV-A) (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Compuesto de la fórmula (IV-A)	Compuesto de la Fórmula (I) (Pág. 177 – 178, reiv. 1)

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2018109607A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20180621&DB=&locale=en_EP

Oficio N° 13821 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

Donde el anillo A es R¹ es halógeno, OH, CN, CF₃, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, -NH₂, -NH-alquilo C₁-C₂, -N(alquilo C₁-C₂)₂ y alquinilo C₁-C₂; m es 0 – 2	Donde R¹ es halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, donde dicho alquilo puede estar sustituido hasta con 3 átomos de F; m es 0 – 3
Donde R^a es H, CH₃ o CF₃; W es O, NH o CH₂	
Donde el anillo B es R² es halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂; n es 0 – 3	Donde R² F, Cl o CN; p es 0 – 2
Donde el anillo C es R³ es halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o NR⁵NR⁶; o es 0 – 3	Donde R³ es F, OH, CN, alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₄; q es 0 – 2
Donde T⁴ es N o CH; R^b es EE es COOH, -C(O)NHOH, -C(O)NHSO₂CH₃, -C(O)NHSO₂CF₃,	Donde Z¹, Z² y Z³ son CH; R⁴ es (Pág 183, reiv. 10)

Oficio N° 13821 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en 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 (Pág. 177 – 178, reiv. 1).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D1, consiste en que para la invención, el anillo C corresponde a una piperidina insaturada, mientras que en D1, dicho anillo corresponde a una piperidina saturada o a una piperazina.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el anillo de piperidina insaturado proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la actividad como agonista GLP-1R ya había sido previsto en dicho documento. Asimismo, al comparar la actividad del grupo de compuestos tanto de la invención como de la divulgación de D1 mediante la determinación el EC₅₀ en células CHO que expresan GLP-1R, se observa que los compuestos de la invención propuesta son catalogados en preponderancia como A (<0.015µM o <15nM) y B (<0.15µM o <150nM), mientras que los compuestos divulgados en D1 presentan valores que oscilan entre 3.2nM y 1540nM (ver en la descripción de la solicitud: Pág. 85, cuadro 2; ver en D1: Pág. 167 – 176, tabla 9, ensayo 2). Esto demuestra que la actividad de los compuestos de la invención es similar a la actividad de los compuestos de D1, por lo que no es posible el reconocimiento del efecto técnico a la invención propuesta con relación a lo divulgado en el estado de la técnica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?

Sin embargo, el desarrollo de compuestos cíclicos saturados e insaturados, corresponde a una acción rutinaria dentro del desarrollo de compuestos farmacéuticamente activos.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un sistema cíclico insaturado como sustitución viable dentro de los anillos cíclicos de los compuestos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018109607	1 a 22	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Con respecto a la modificación del pliego reivindicatorio, el solicitante afirma que *“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*

Oficio N° 13821 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

contiene los siguientes cambios (...) 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 (...) 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”

Esta Oficina considera que ciertamente se acepta el capítulo reivindicatorio modificado que propone el solicitante, debido a que cumple con lo estipulado en el artículo 34 de la Decisión 486, en el sentido de que el contenido técnico de las mismas no amplía el objeto inicialmente presentado en la descripción ni en las reivindicaciones originalmente presentadas. Por otro lado, si bien es cierto que el solicitante atendió las recomendaciones suministradas por la Oficina para dar claridad y que las reivindicaciones cumplan con lo estipulado en el artículo 30 de la Decisión 486, para las reivindicaciones en estudio, se considera que no se cumple completamente con este requisito, debido a que en las reivindicaciones donde se reclaman los compuestos específicos, estos compuestos van acompañados de la palabra “Compound”, lo cual no es admisible, en el sentido de que las reivindicaciones al igual que otros documentos de la solicitud deben ser presentados en castellano como lo determina el artículo 8 de la Decisión 486.

En referencia a la objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante argumenta que “(...) Particularmente, la Reivindicación 1 ahora reclama un compuesto de fórmula (IV-A) (...) En donde el anillo C es (...) que es un anillo no saturado 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 (...) 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.”

Esta Oficina considera que si bien es cierto que esta Oficina reconoce la diferencia estructural planteada por el solicitante en lo correspondiente al grado de saturación del anillo C en los compuestos de la solicitud (donde el anillo C es una piperidina que presenta un único doble enlace que lo convierte en insaturado), contrastado con el anillo

Oficio N° 13821 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

divulgado en D1 que es completamente saturado, donde existe la posibilidad de que dicho anillo sea una piperidina o una piperazina. Sin embargo, esta Oficina considera dos aspectos importantes: El primero, que dicha diferencia estructural no le confiere un efecto técnico como se discutirá más adelante; el segundo, que esta diferencia se suple mediante la experimentación convencional por parte de una persona normalmente versada en la materia. Es más, la misma descripción de la presente solicitud refiere la posibilidad de que el anillo C también pueda ser insaturado, de tal forma que una persona versada en la materia al reproducir esta invención propuesta, puede tener en cuenta un anillo saturado como posible anillo C. Lo anterior demuestra que la obtención de anillos saturados o parcialmente insaturados corresponde a una rutina del campo técnico, y que dicha modificación no demuestra un cambio sobre la zona farmacofórica de los compuestos ni incide en la conformación estructural de los compuestos que inciden en la actividad e interacción con GLP-1 con referencia a los compuestos divulgados en D1. Por lo tanto, esta diferencia no incide en la altura inventiva de la solicitud con relación al estado de la técnica.

Con respecto al efecto técnico, el solicitante señala que *“La presente solicitud demostró que los compuestos reivindicados tienen actividad EC_{50} 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 EC_{50} 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 (...) 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.”*

Esta Oficina considera que contrario a lo manifestado por el solicitante, no se reconoce un efecto técnico asociado a esta diferencia en cuando a la supuesta mejora en la actividad agonista de GLP-1. Esto, porque se realiza la respectiva comparación entre la actividad del grupo de compuestos de la solicitud con respecto a la actividad de los compuestos de D1, determinando el EC_{50} en células CHO que expresan GLP-1R. A partir de dichas determinaciones, se observa que los compuestos de la invención se clasifican como A ($EC_{50} < 0.015 \mu M$ o $< 15 nM$) y B ($EC_{50} < 0.15 \mu M$ o $< 150 nM$). Por su parte, los compuestos de D1 presentan valores de EC_{50} que oscilan entre 3.2nM y 1540nM. Por lo tanto, a partir de la información anterior, se puede concluir que la actividad de los compuestos de la invención es similar a la actividad de los compuestos de D1, por lo que no es posible el reconocimiento del efecto técnico a la invención propuesta con relación a lo divulgado en el estado de la técnica. Esto, sumado a lo anteriormente discutido sobre la posibilidad rutinaria de modificar anillos saturados e insaturados en el diseño de moléculas farmacéuticamente activas, impiden reconocer el nivel inventivo de la solicitud con respecto a lo divulgado en el arte previo y a las prácticas habituales del campo técnico en cuestión.

Oficio N° 13821 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

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

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 13821 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2021/0008089		Examen de patentabilidad							
		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/CN2019/119373		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 19 de noviembre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 22 de noviembre de 2018				Prioridad X		Presentación			
Solicitante QILU REGOR THERAPEUTICS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	-		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 – 22					
Palabras clave utilizadas				GLP-1 receptor agonists; aralkyl, heterocyclyl, or heterocyclylalkyl; glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor; type ii diabetes; obesity, excessive appetite, insufficient satiety, or metabolic disorder; benzimidazole derivative; azetidin and benzodiazol					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07D 401/04, C07D 405/04, C07D 487/04, A61K 31/497, A61K 31/4427, A61P 3/10				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado ⁽²⁾	
SIPI	NC2023/0013766	1910/2023	-	-				A	
	NC2019/0006046	11/06/2019	-	-				A	
	NC2017/0006737	5/07/2017	-	-				A	
	NC2018/000078	5/01/2018	-	-				A	
	120068967	26/04/2012	-	-				A	
EPO	US20130123237	16/05/2013	-	-				A	
	WO2007082264	19/07/2007	-	-				A	
	WO2011079315	30/06/2011	-	-				A	
	WO2011143365	17/11/2011	-	-				A	
	WO2011156655	15/12/2011	-	-				A	
Patbase	WO2013090454	20/06/2013	-	-				A	
	WO2018109607	21/06/2018	1 – 22	Pág. 177 – 178, reiv. 1				X	
	WO2017068089	27/04/2017	-	-				A	
	US2015232465	20/08/2015	-	-				A	
	WO11048112	28/04/2011	-	-				A	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)									
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.									
Fecha del reporte de búsqueda: 31 de julio de 2024									

