

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.

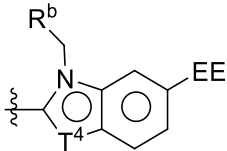
Nuestra Ref.: P2021/000118

RESPUESTA AL OFICIO No. 13821, NOTIFICADO EL 06 DE AGOSTO DE 2024
(SEGUNDO 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:

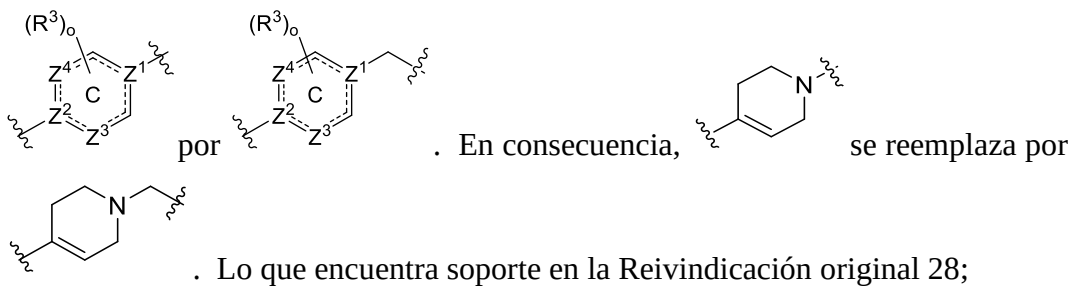
1. En primer lugar, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 4 de abril de 2022, como Modificaciones Voluntarias. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 4, 10 y 13;
- la Reivindicación 1 se ha modificado para definir con más detalle las variables R^a,

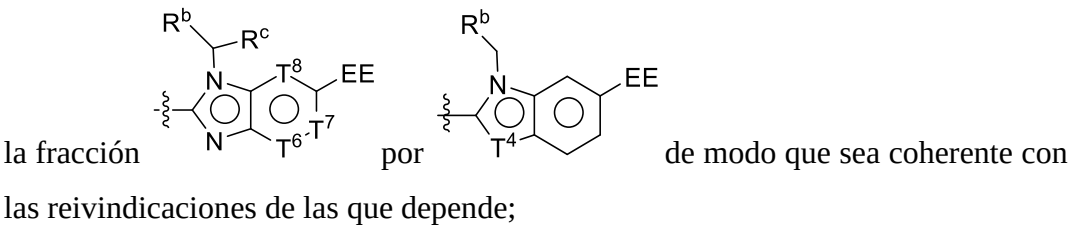


W, anillo B y . Lo que encuentra soporte en Reivindicaciones originales 7, 30, 31 y 34;

- La nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 3) se modifica para reemplazar



- la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 9) se modifica para eliminar la definición de la variable "W";
- La nueva Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 12) se modifica para reemplazar



- la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 14) se modifica para eliminar la definición del anillo B;
- en las nuevas Reivindicaciones 15 a 17 (antiguas Reivindicaciones 19 a 21) se reemplaza el término “*compound*” por “*compuesto*”;
- 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 señala que las Reivindicaciones 19 a 21 no son claras porque que el término "Compound" que está incluido debajo de cada estructura química debe traducirse al español.

b- i) En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente en las nuevas Reivindicaciones 15 a 17 (antiguas Reivindicaciones 19 a 21) se reemplaza el término “*compound*” por “*compuesto*” debajo de cada estructura química reclamada en dichas reivindicaciones, por lo que considero totalmente superada la objeción relacionada.

Así las cosas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, 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.

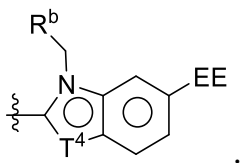
El Despacho afirma que a diferencia entre la Reivindicación 1 y el compuesto de D1, consiste en que para la invención, el anillo C corresponde a una piperidina insaturada, mientras que en D1, dicho anillo corresponde a una piperidina saturada o a una piperazina. Sin embargo, el Despacho considera incluir específicamente el anillo de piperidina insaturado proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba 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 ($<0.015\mu\text{M}$ o $<15\text{nM}$) y B ($<0.15\mu\text{M}$ o $<150\text{nM}$), mientras que los compuestos divulgados en D1 presentan valores que oscilan entre 3.2nM y 1540nM. 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.

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

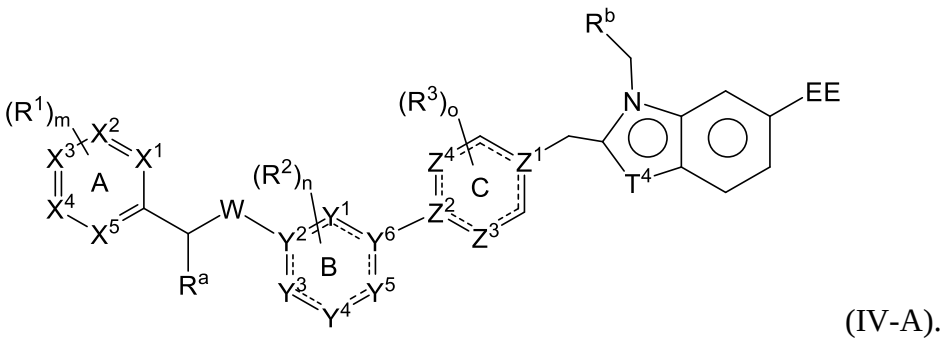
Sin embargo, el desarrollo de compuestos cíclicos saturados e insaturados, corresponde a una acción rutinaria dentro del desarrollo de compuestos farmacéuticamente activos.

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, llegando así al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

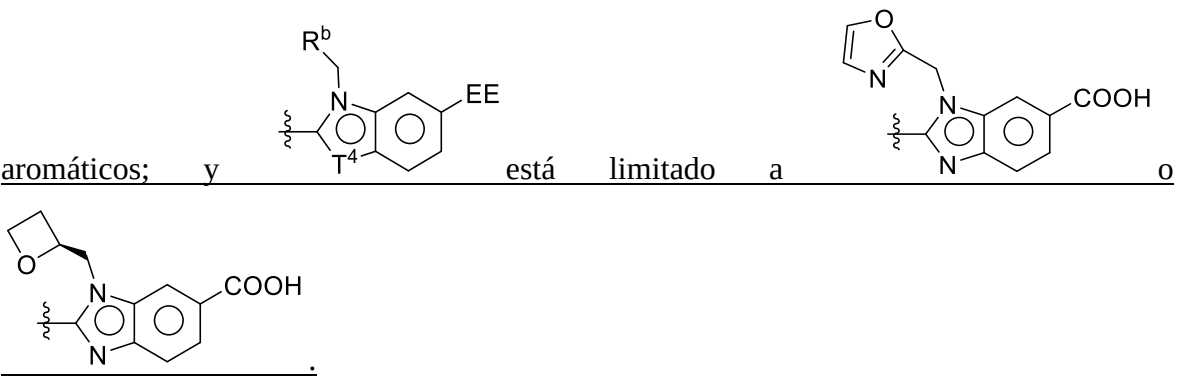
b. Al respecto, me permito llamar la atención a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde y únicamente para facilitar el trámite, reivindicación 1 para definir con más detalle las variables R^a, W, anillo B y



Por tanto, la Reivindicación 1 ahora hace referencia a un compuesto de fórmula (IV-A):



en donde, R^a está limitado a H, W está limitado a O, el anillo B se centra en siete anillos



A partir de las drásticas limitaciones antes señaladas, me permito señalar que por al menos las siguientes razones, las presentes reivindicaciones son inventivas con respecto a D1.

- i. *La presente solicitud ha demostrado que los compuestos actualmente reivindicados tienen actividades EC₅₀ superiores a las de los análogos cercanos que tienen un anillo de piperidina saturado, lo que una persona*

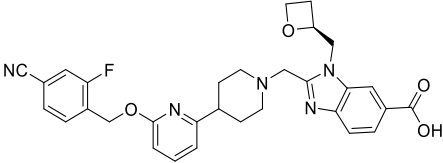
medianamente versada en la materia no hubiera esperado razonablemente en vista de D1 .

El Despacho afirma que la diferencia (anillo de tetrahidropiridina insaturado frente a anillo de piperidina saturado) entre los compuestos reivindicados actualmente y los compuestos de D1 no confiere un efecto técnico. En concreto, el Despacho afirma:

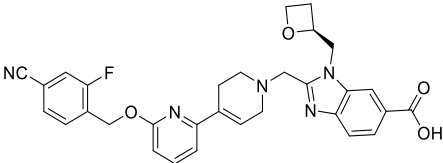
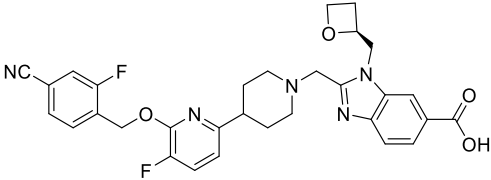
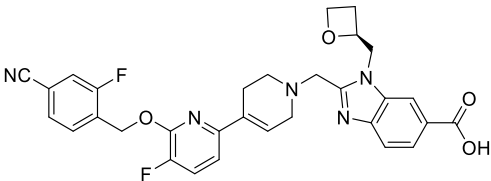
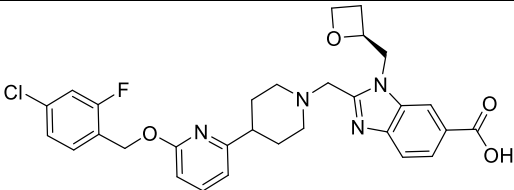
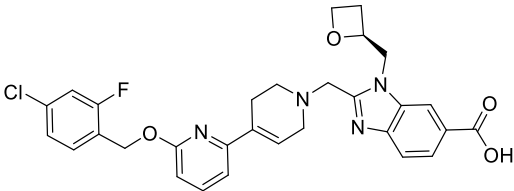
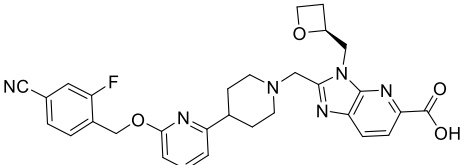
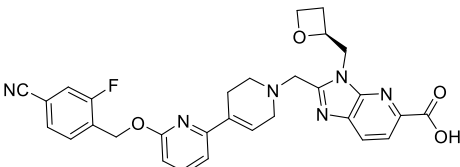
“Sin embargo, esta Oficina considera dos aspectos importantes: El primero, que dicha diferencia estructural no le confiere un efecto técnico como se discutirá más adelante; el segundo, que esta diferencia se suple mediante la experimentación convencional por parte de una persona normalmente versada en 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. ”¹

En respuesta, respetuosamente disiento, en tanto, la presente solicitud ha proporcionado datos comparativos para demostrar que los compuestos reivindicados con un anillo de tetrahidropiridina insaturado tienen actividades EC₅₀ superiores que los compuestos de D1 que tienen un anillo de piperidina saturado.

La Tabla 4 del Capítulo Descriptivo ha demostrado que los compuestos reclamados tienen actividades de EC₅₀ superiores a las de los análogos cercanos en al menos dos ensayos celulares (células HEK293T y CHO). Más significativamente, entre todos los análogos cercanos, los compuestos A, B, F y H caen dentro del alcance de la Fórmula I de D1. Los compuestos A, F y H de la presente solicitud son los mismos que los Ejemplos 4A-01, 3A-01 y 6A-01 de D1. Los datos comparativos entre los compuestos reclamados y los compuestos A, B, F y H se reproducen a continuación.

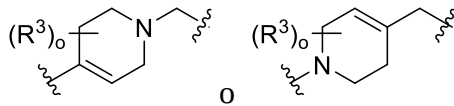
Estructuras de los compuestos y sus comparadores	EC ₅₀ (μM) - Células HEK293T	EC ₅₀ (μM) - Células CHO
 (Compuesto A o Compuesto 418)	5,44E-04 ± 2,30E-04(n=3)	1,53E-02 ± 0,464E-02(n=6)

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. Oficio N° 13821 de 6 de agosto de 2024. Página 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)

Como se muestra en la tabla anterior, la única diferencia estructural entre cada par de compuestos (Compuesto A vs Compuesto 19; Compuesto B vs Compuesto 222; Compuesto F vs Compuesto 221; y Compuesto H vs Compuesto 225) es que los Compuestos A, B, F y H tienen un anillo de piperidina saturado, mientras que los Compuestos 19, 222, 221 y 225 tienen un anillo de tetrahidropiridina insaturado.

A partir de los datos enumerados en la tabla anterior, se puede observar que los compuestos

actualmente reivindicados en donde el anillo C es  son **más potentes que los compuestos de D1** en los cuales el anillo C es un anillo saturado, por ejemplo, un anillo de piperidina. En algunas situaciones, un compuesto de las presentes reivindicaciones es aproximadamente 70 veces más potente que el compuesto divulgado en D2. Véase el compuesto 222 frente al compuesto B en células CHO. Sin una visión retrospectiva (que no debe admitirse en un análisis de nivel inventivo), una persona medianamente versada en la materia **no** habría esperado razonablemente que la sustitución de un anillo de piperidina saturado en los compuestos de D1 por un anillo C insaturado conduciría a una mejora tan significativa de la potencia.

En respuesta a los argumentos presentados anteriormente, el Despacho afirma que:

“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 EC50 en células CHO que expresan GLP-1R. A partir de dichas determinaciones, se observa que los compuestos de la invención se clasifican como A (EC50 <0.015μM o <15nM) y B (EC50 <0.15μM o <150nM). Por su parte, los compuestos de D1 presentan valores de EC50 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.”² (mi énfasis)

² Ibídem

En respuesta, respetuosamente disiento, en tanto, el análisis del Despacho es deficiente en al menos dos aspectos.

En primer lugar, el Despacho compara incorrectamente las actividades de los compuestos reivindicados en la presente solicitud en su conjunto con las de los compuestos divulgados en D1 en su conjunto. Como reconoce el Despacho, la diferencia estructural entre los compuestos reclamados y los compuestos de D1 es que los compuestos reclamados tienen un anillo de tetrahidropiridina insaturado en la posición del anillo C, mientras que los compuestos de D1 tienen un anillo de piperidina saturado en la posición correspondiente. Para mostrar el efecto técnico que aporta esta diferencia estructural, el enfoque adecuado es comparar dos compuestos que son iguales excepto por esta diferencia estructural. Como se demuestra en la tabla anterior, los compuestos A, B, F y H son diferentes de los compuestos 19, 222, 221 y 225 solo en la fracción del anillo C (anillo de piperidina saturado frente a anillo de tetrahidropiridina insaturado). Por lo tanto, los efectos técnicos (actividades EC₅₀ superiores) demostrados por la comparación solo pueden provenir de esta diferencia estructural. Por el contrario, el análisis del Despacho compara un grupo de compuestos en su conjunto con otro grupo de compuestos en su conjunto. Dado que las diferencias estructurales entre dos grupos de compuestos no se limitan a la diferencia en la posición del anillo C, el efecto técnico causado por la diferencia en la posición del anillo C no puede reflejarse adecuadamente.

En segundo lugar, el Despacho compara incorrectamente los datos de actividad de los compuestos reivindicados y los compuestos D1 suponiendo que todos los compuestos se probaron en las mismas condiciones de ensayo. D1 prueba los compuestos en dos ensayos de células CHO, mientras que la presente solicitud prueba los compuestos en un ensayo de células HEK293T y un ensayo de células CHO (Ver la tabla 9 de D1 en comparación con las tablas 1 y 2 de la presente solicitud). Nada en D1 muestra que alguno de sus ensayos de células CHO tenga la misma condición que el de la presente solicitud. Los datos de actividad no son comparables cuando las condiciones del ensayo de células no son las mismas, incluso si se utilizan las mismas células (Ver los datos de actividad del ensayo 1 en comparación con los datos de actividad del ensayo 2 en D1).

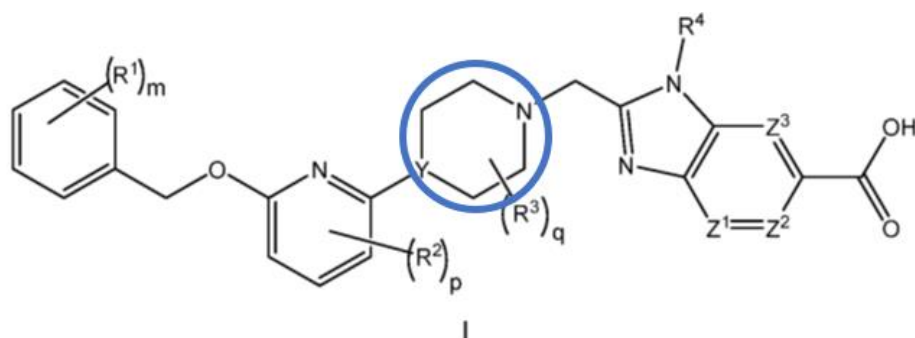
En consecuencia, la conclusión del Despacho de que *"la actividad de los compuestos de la invención es similar a la actividad de los compuestos divulgados en D1"* es errónea en vista del hecho de que los compuestos no fueron probados bajo las mismas condiciones de ensayo.

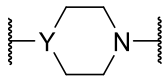
Por el contrario, la comparación demostrada por la presente solicitud (como se muestra en la tabla anterior) se centra en la diferencia estructural entre los compuestos actualmente reivindicados y los compuestos de D1, y las actividades de los compuestos se probaron en las mismas condiciones de ensayo. Como se argumentó en la respuesta anterior, la comparación muestra claramente que los compuestos actualmente reivindicados tienen actividades EC₅₀ superiores a las de los análogos cercanos que tienen un anillo de piperidina saturado, lo que no pudo haber sido esperado razonablemente por una persona medianamente versada en la materia en vista de D1. Por esta sola razón, las presentes reivindicaciones son inventivas con respecto a D1.

- ii. D1 no proporciona razones suficientes sobre cómo una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos actualmente reivindicados.

Además, me permito afirmar que D1 no proporciona razones suficientes sobre cómo una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos reclamados.

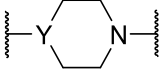
D1 describe un compuesto de Fórmula (I) como agonista del receptor de GLP-1. El compuesto de Fórmula (I) se reproduce a continuación:

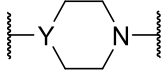


Como se discutió anteriormente, el anillo () en el círculo azul está saturado.

D1 divulga cientos de compuestos. Ni el Despacho ni D1 proporcionan una razón/orientación sobre qué compuesto elegiría una 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 realizar modificaciones adicionales sin realizar una gran cantidad de experimentos.

Incluso suponiendo que una persona medianamente versada en la materia pudiera identificar un compuesto principal, lo cual me permito reiterar, no es el caso, dicha persona no podría llegar a los compuestos actualmente reivindicados basándose en las enseñanzas de D1.

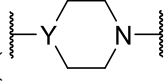
Todos los compuestos descritos en D1 tienen el anillo () , que está saturado. Para llegar a los compuestos de Fórmula II-A de la Reivindicación 1, una persona medianamente versada en la materia debe realizar al menos dos cambios: 1) reemplazar un enlace **simple**

específico (junto al átomo "Y") del anillo () por un enlace **doble**; y 2) seleccionar Y para que sea C en lugar de N.

Sin embargo, en ningún punto del D1 se proporciona una razón por la que una persona medianamente versada en la materia haría estas modificaciones. En ausencia de enseñanzas o sugerencias, una persona medianamente versada en la materia se enfrentaría a numerosas opciones y no podría llegar a las presentes reivindicaciones sin una visión retrospectiva. Por esta sola razón, la Reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes son inventivas con respecto a la D1.

En respuesta a estos argumentos, el Despacho afirma que *"esta diferencia se suple mediante la experimentación convencional por parte de una persona normalmente versada en la materia."* El solicitante respetuosamente disiente.

La afirmación del Despacho se basa en una visión retrospectiva inadmisibles. Nada en D1

enseña o sugiere que el anillo () en los compuestos de D1 deba modificarse. Existen numerosos métodos para modificar los compuestos de D1. En ausencia de enseñanzas o sugerencias, una persona medianamente versada en la materia puede elegir cualquier grupo o posición para realizar la modificación. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia no puede llegar a los compuestos reclamados sin una experimentación excesiva. En consecuencia, la presente reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes son inventivas respecto de D1.

4. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Estados Unidos (US 17/296078), con un alcance incluso mayor se han considerado novedosas e inventivas.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen de fondo adicional, 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.