

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. 16113,
NOTIFICADO EL 22 DE SEPTIEMBRE DE 2025
(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. a- El Despacho señala que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de WO2018109607 (D1) y el documento “*Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design*”¹

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-1.

¹ Meanwell A. N. (2011). Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *Journal Medicinal Chemistry*.

El Despacho afirma que a diferencia entre la Reivindicación 1 y los compuestos de D1, consiste en que 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-1 ya había sido previsto en dicho documento. Asimismo el Despacho señala que 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-1, se observa que los compuestos de la invención propuesta presentan valores de entre $<0.15\mu\text{M}$ a $<15\text{nM}$, mientras que los compuestos divulgados en D1 presentan valores que oscilan entre 3.2nM a 1540nM . Según la opinión del Despacho, 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 de un efecto técnico inesperado o sorprendente en 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 incluir una piperidina insaturada, ya está divulgado en D2 que se refiere a que una práctica común para proporcionar compuestos nuevos con actividad farmacológica es el realizar modificaciones a compuestos conocidos en su estructura molecular aplicando el conocimiento de bioisósteros, donde muestra específicamente que es común el modificar una piperidina saturada por una piperidina insaturada en un compuesto conocido sin que se modifique su actividad farmacológica, adicionalmente muestra que este cambio ocurre normalmente dentro del metabolismo.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar la piperidina insaturada del D2 en el compuesto de D1, llegando así al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

b. El Despacho rechaza las **Reivindicaciones 1-18** por carecer supuestamente de nivel inventivo frente a D1 y D2. Específicamente, el Despacho establece que D1 es la referencia de arte previo más cercana. El Despacho reconoce que los compuestos de la **Reivindicación 1** son diferentes de los de D1 en que los compuestos actualmente reivindicados tienen un anillo de piperidina insaturado como anillo C, mientras que los

compuestos de D1 tienen un anillo de piperidina o piperazina saturado. Sin embargo, el Despacho afirma que *“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-1 ya había sido previsto en dicho documento”*. Además, el Despacho sostiene que D2 ha divulgado que la sustitución de una piperidina saturada por una piperidina insaturada es una práctica común en el desarrollo de nuevos compuestos con actividad farmacológica. En consecuencia, el Despacho opina que una persona versada en la técnica estaría motivada a modificar el compuesto de D1 para llegar a los compuestos actualmente reivindicados a la luz de D2. El Despacho concluye entonces que las **Reivindicaciones 1-18** son obvias frente a D1 y D2. Sin embargo, disiento respetuosamente.

Los argumentos del Despacho se centran en dos aspectos:

- 1) si la diferencia estructural entre los compuestos actualmente reivindicados y los compuestos de D1 conduce a resultados inesperados; y
- 2) si una persona medianamente versada en la materia podría llegar al compuesto actualmente reivindicado mediante modificaciones de rutina de los compuestos de D1 a la luz de D2.

Para mayor claridad, estos argumentos se abordan a continuación por separado.

i. Resultados Inesperados.

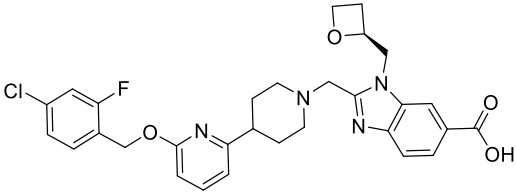
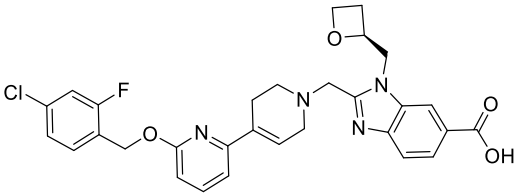
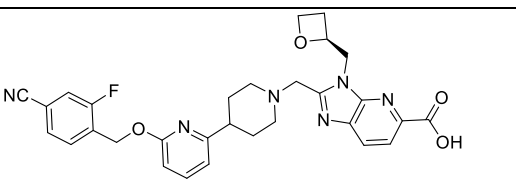
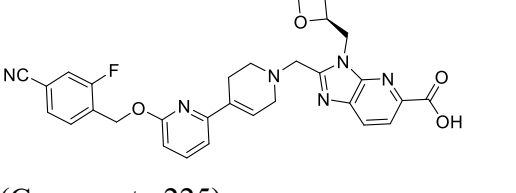
El Despacho afirma que la **diferencia estructural** (anillo de tetrahidropiridina insaturado frente a anillo de piperidina saturado) entre los compuestos actualmente reivindicados y los compuestos de D1 *“no le confiere un efecto técnico inesperado o sorprendente, toda vez que, D1 muestra que los diferentes compuestos presentan actividad en células CHO que expresan GLP-1 con valores de EC50 que oscilan entre 3.2 nM y 1540 nM, dependiendo de las pequeñas modificaciones en la estructura molecular, comparados con los compuestos de la presente solicitud que muestran valores de EC50 en un rango de <0.015 μ M a <150 nM.”*. Sin embargo, disiento respetuosamente. Me permito señalar respetuosamente que el análisis del Despacho es defectuoso en al menos dos aspectos.

Primero, el Despacho compara incorrectamente las actividades de los compuestos reivindicados de la presente solicitud en su conjunto con las de los compuestos divulgados en D1 en su conjunto.

Tal como reconoce el Despacho, la diferencia estructural entre los compuestos actualmente reivindicados y los compuestos de D1 es que los compuestos actualmente reivindicados poseen un anillo de tetrahidropiridina insaturado en la posición del anillo C, mientras que los compuestos de D1 poseen un anillo de piperidina saturado en la posición correspondiente.

Para demostrar el efecto técnico aportado por esta diferencia estructural, una persona medianamente versada en la materia compararía dos compuestos que sean iguales excepto por esta diferencia estructural. Como se demuestra en la tabla siguiente, la cual se describe en la presente solicitud en la Tabla 4, los compuestos A, B, F e H se diferencian de los Compuestos 19, 222, 221 y 225 únicamente en la fracción del anillo C (anillo de piperidina saturado frente a anillo de tetrahidropiridina insaturado). Como tal, los efectos técnicos — actividades de EC₅₀ superiores— demostrados por la comparación solo pueden provenir de esta **diferencia estructural**.

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)
(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)  (Compuesto 221)	4,12E-04 ± 3,73E-04(n=2)	7.65E-03 (n=1)
 (Compuesto H)  (Compuesto 225)	3,00E-04 ± 0,327E-04(n=2)	3,50E-03 ± 0,700E-03(n=3)
	1,68E-04 ± 0,488E-04(n=4)	3,86E-03 ± 1,27E-03(n=6)

Más específicamente, me permito enfatizarle al Despacho que las actividades de los compuestos reivindicados mejoran significativamente en comparación con los compuestos de D1 en vista de la modificación estructural. Por ejemplo, la EC₅₀ en células CHO se reduce de 1.53E2 (Compuesto A o Compuesto 418) a 0.225E2 (compuesto 19) después de que el anillo C se sustituye por un anillo de tetrahidropiridina insaturado. La potencia aumentó 7 veces (1.53/0.225). De manera similar, los valores de EC₅₀ en células HEK293T también se reducen aún más en 2.5 veces (5.44/2.19) en vista de la sustitución de la estructura del anillo C. Las mismas tendencias se demuestran en otros compuestos, tal como se muestra anteriormente.

En resumen, la sustitución de un anillo saturado por un anillo de tetrahidropiridina insaturado ha aumentado aún más la potencia. **Este resultado es inesperado.**

Por el contrario, el análisis del Despacho se basa en la comparación de un grupo de compuestos en su conjunto (los compuestos reivindicados) con otro grupo de compuestos en su conjunto (los compuestos de D1). Dado que las diferencias estructurales entre los 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. Dicho de otro modo, incluso si algunos compuestos de D1 son potentes, sus potencias podrían mejorar aún más si se modificara la estructura del anillo C tal como se demuestra en la presente solicitud. Esto no es enseñado ni sugerido por D1.

Segundo, el Despacho compara incorrectamente los datos de actividad de los compuestos reivindicados y los compuestos de D1 partiendo del supuesto de que todos los compuestos fueron analizados bajo las mismas condiciones de ensayo. D1 analiza los compuestos en dos ensayos de células CHO, mientras que la presente solicitud analiza los compuestos en un ensayo de células HEK293T y un ensayo de células CHO. Cf. tabla 9 de D1 con las tablas 1 y 2 de la presente solicitud. Nada en D1 muestra que ninguno de sus ensayos de células CHO tenga las mismas condiciones que el de la presente solicitud. Los datos de actividad no son comparables cuando las condiciones del ensayo celular no son las mismas, incluso si se utilizan las mismas células. Cf. datos de actividad del ensayo 1 con datos de actividad del ensayo 2 en D1.

Como tal, la conclusión del Despacho de que *"la actividad de los compuestos de la invención es similar a la actividad de los compuestos de D1"* es errónea debido al hecho de que los compuestos no fueron analizados 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 analizaron bajo las mismas condiciones de ensayo. Como se argumentó en las respuestas anteriores, las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad, la comparación muestra claramente que los compuestos actualmente reivindicados tienen actividades de EC₅₀ superiores a las de los análogos cercanos que poseen un anillo de piperidina saturado.

D1 guarda silencio sobre el efecto de un anillo C insaturado en la actividad de EC₅₀ de un agonista de GLP-1R. Nada en D2 enseña o sugiere que la sustitución de un anillo de piperidina saturado por una piperidina insaturada pueda mejorar la actividad del agonista de GLP-1R, y mucho menos de un agonista de GLP-1R específico definido por la presente

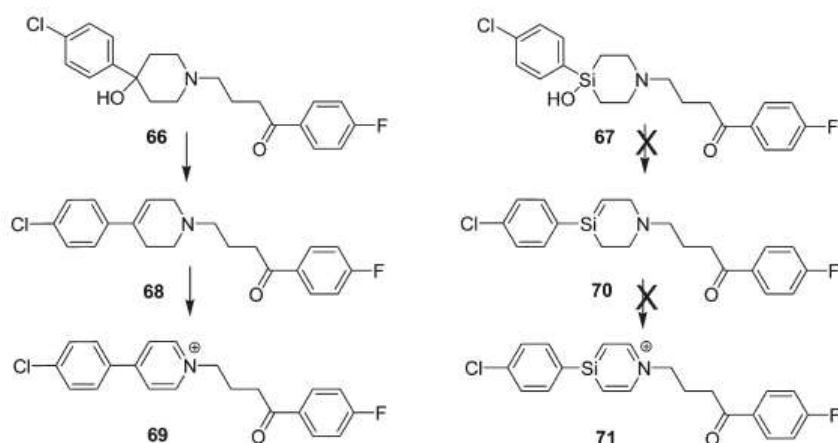
Reivindicación 1. Como tal, una persona medianamente versada en la materia no habría tenido una expectativa razonable de que la sustitución de un anillo de piperidina saturado por una piperidina insaturada pudiera conducir a una mejora significativa de la actividad, tal como se demuestra en la presente solicitud. Por esta razón solamente, las presentes **Reivindicaciones** tienen nivel inventivo frente a D1 y D2.

ii. Enseñanza de D2

En la respuesta a los Requerimientos anteriores, se sostuvo que D1 no proporciona razones suficientes sobre cómo una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos actualmente reivindicados, y se incorporan estos argumentos aquí por referencia en su totalidad.

En respuesta a los argumentos presentados anteriormente, el Despacho cita una referencia adicional, D2, y afirma que sustituir una piperidina saturada por una piperidina insaturada es una práctica común en el desarrollo de nuevos compuestos con actividad farmacológica, señalando los compuestos 66, 68 y 69 de D2.

Sin embargo, nuevamente disiento. Para mayor claridad, la parte relacionada con los compuestos 66, 68 y 69 de D2 se reproduce a continuación.



3.2.7. El silicio como isómero del carbono en el haloperidol. El alcohol terciario del antagonista de la dopamina D2 haloperidol (66, Tabla 14), un agente antipsicótico clínicamente útil, está asociado con una vía metabólica problemática que se reconoció como una oportunidad para demostrar el potencial del silanol análogo 67 para mitigar un posible problema de toxicidad. El compuesto 67 es ligeramente más básico que 66 y exhibe cambios modestos en la afinidad del receptor que amplifican la selectividad de la dopamina D2 (datos recopilados en la Tabla 14). Las otras propiedades reportadas para las dos

moléculas son muy similares, con la excepción de que 67 es un inhibidor de CYP 3A4 3 veces más potente que 66.

El compuesto 66 se metaboliza en parte por deshidratación del alcohol terciario para dar 68, que se oxida fácilmente a piridinio 69, una neurotoxina relacionada con el piridinio derivado de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) que se sospecha como fuente de parkinsonismo en la clínica (Figura 10). Se anticipó que 67 no estaría sujeto a una vía metabólica análoga para producir 70 y 71 porque los enlaces C=Si son inherentemente inestables. (D2, páginas 2537 y 2538, mi traducción y énfasis añadido).

D2 enseña que el compuesto 66 es un agente antipsicótico clínicamente útil que tiene un anillo de piperidina saturado. Está asociado con una vía metabólica **problemática**, que puede metabolizarse en un compuesto de piperidina insaturado 68 que se oxida fácilmente al piridinio 69. El compuesto 69 es una **neurotoxina que puede ser una fuente de parkinsonismo en la clínica**.

En vista de las enseñanzas de D2, una persona medianamente versada en la materia comprendería que sustituir un anillo de piperidina saturado por una piperidina insaturada **no** es una práctica común en el desarrollo de nuevos compuestos con actividad farmacológica, como afirma el Despacho. Por el contrario, puede desencadenar una vía metabólica **problemática** que conduce a un agente **tóxico** que es **perjudicial** para el paciente humano.

Como tal, D2 **enseña en contra** de este tipo de sustitución. En vista de D2, una persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a sustituir el anillo de piperidina saturado de un compuesto de D1 por un anillo de piperidina insaturado.

Por lo tanto, D1 y D2, solos o en combinación, no proporcionan razones suficientes sobre cómo una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos actualmente reivindicados.

En resumen, las presentes **Reivindicaciones** tienen nivel inventivo frente a D1 y D2 porque:

- 1) la presente solicitud ha demostrado que los compuestos actualmente reivindicados tienen actividades de EC₅₀ superiores a los compuestos de D1, lo cual no puede ser razonablemente esperado por una persona medianamente versada en la materia; y
- 2) D1 y D2, solos o en combinación, no proporcionan razones suficientes sobre cómo una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos actualmente reivindicados.

Reivindicaciones 16 y 17

Además, se hace notar al Despacho que las **Reivindicaciones 16 y 17** están dirigidas a compuestos específicos: el Compuesto 19 y el Compuesto 28, respectivamente. Como se demuestra en la tabla anterior, el Compuesto 19 es al menos dos veces más potente que el compuesto de D1 (Compuesto A) que corresponde a los Ejemplos 4A-01 de D1. *Cf.* datos de EC₅₀ en células HEK293T del Compuesto 19 y del Compuesto A (el Compuesto 19 es aproximadamente siete veces más potente que el Compuesto A si se comparan los datos de EC₅₀ en células CHO). Una persona medianamente versada en la materia no tendría una expectativa razonable de que los Ejemplos 4A-01 de D1 puedan mejorar significativamente la actividad si su anillo de piperidina saturado se sustituye por un anillo de piperidina insaturado. Por esta razón solamente, la presente **Reivindicación 16** tiene nivel inventivo. El compuesto mencionado en la **Reivindicación 17** es estructuralmente similar al compuesto mencionado en la **Reivindicación 16**. Por razones similares, la **Reivindicación 17** también tiene nivel inventivo.

Por lo tanto, me permito afirmar que las presentes **Reivindicaciones** se encuentran en condiciones para su concesión.

2. 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