

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 31997

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 21 de junio de 2021 con el N° NC2021/0008089, por QILU REGOR THERAPEUTICS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “AGONISTAS DE GLP-1R Y USOS DE LOS MISMOS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/CN2019/119373 del 19 de noviembre de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 938 el 10 de septiembre de 2021, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A, la cual una vez fue estudiada por esta Oficina, se estableció que desvirtúa la patentabilidad de la solicitud, como se analizará más adelante.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Con respecto al objeto de la invención, el opositor menciona que *“La solicitud colombiana en trámite NC2021/0008089 que se refiere a compuestos de Fórmula (I) y composiciones farmacéuticas de los mismos, para usar en, por ejemplo, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, la prediabetes, la obesidad, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, la esteatohepatitis no alcohólica y las enfermedades cardiovasculares”, no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención (...)*”

En referencia al capítulo reivindicatorio, el opositor afirma que *“Se observa que la reivindicación 1 es un compuesto de formula (I) (...) En el caso de los anillos A, B y C, todas las posiciones pueden ser sustituidas por diferentes grupos funcionales como N, NR⁴, O, S, C y CR⁴, por lo tanto, el núcleo central de éstas moléculas no es definido de forma concisa. Adicionalmente, la reivindicación 1 indica que W puede ser seleccionado de los siguientes grupos funcionales: O, S, CR⁵R⁶, y NR^{5'}, mientras que para los radicales R¹, R², R³, R^a, R^b, R^c, R^d y EE se pretenden numerosas opciones, por ejemplo, como se presenta a continuación R^b es el siguiente (...) Adicionalmente, la reivindicación 1 indica que puede referirse a una sal, esteroisómero, solvato e hidrato. Teniendo en cuenta la gran cantidad de funciones que se amparan bajo los radicales de la formula I, la cantidad de compuestos que están siendo pretendidos es muy alto y ni siquiera conservan entre sí una única estructura nuclear. Por otro lado, la descripción de la solicitud en estudio en el cuadro 1 (págs.82 -84) presenta los valores de EC₅₀ en células HEK293T para aproximadamente 250 compuestos derivados de la formula I, mientras que en la tabla 4 se presentan valores comparativos entre 2 moléculas que se diferencian en el anillo C, entre las posiciones Z² y Z³ de un enlace doble o sencillo (...) De acuerdo a lo anterior, el alcance de la reivindicación principal de la presente*

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

solicitud sobrepasa la materia que es soportada por la descripción y aunque las reivindicaciones 2 a 33 reducen el alcance de la reivindicación principal, se refieren a un elevado número de posibles opciones o alternativas, que pueden no compartir las mismas características estructurales y que pueden exhibir un comportamiento biológico u efecto diferente entre sí. Por ende, el capítulo reivindicatorio no cumple con el criterio de concisión ni de soporte en la descripción (...) La reivindicación 38 se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-37, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se observa que la presente reivindicación no indica cuales son los excipientes o las proporciones de los componentes de dicha composición farmacéutica. Adicionalmente, dado que la reivindicación 1 posee un excesivo alcance, la reivindicación 38 no puede considerarse concisa ni clara. Adicionalmente, puesto que en la descripción no hay enseñanzas o ejemplos que muestren cómo se preparan o qué contienen las composiciones reivindicadas, se considera que la reivindicación 38 carece de soporte en la descripción (...) La solicitud además incurre en una excepción a la patentabilidad como se observa en la reivindicación 39 al reivindicar un método para tratar enfermedades cardiometabólicas y asociadas que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las reivindicaciones 1 a 37; según lo determina el Art. 20 literal (d) de la D. 486, no serán patentables: (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales. En este sentido, la solicitud no solo falta a los requisitos de claridad y concisión, soporte en la descripción y amplitud de materia, sino que además se refiere a métodos de tratamiento los cuales no son patentables según nuestra legislación vigente. Adicionalmente, la solicitud en estudio presenta como parte de su invención la administración del compuesto reivindicado junto con compuestos conocidos de la siguiente manera (...) Dicha parte de la solicitud no puede ser aceptable ya que no solo incluye materia no patentable sino que además se refiere a componentes conocidos en el estado de la técnica y que no pueden ser reivindicados como parte de un método de tratamiento (...) La reivindicación 40 se refiere al uso de un compuesto o la composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento para tratar un sujeto con necesidad de enfermedades cardiometabólicas y asociadas, en los casos en que la enfermedad es desnutrición, diabetes gestacional, hiperglucemia, ulceraciones de pie, enfermedad de Crohn, y colitis, entre otros.”

Con respecto al estado de la técnica y a la patentabilidad de la solicitud, el opositor argumenta que “A continuación, se relacionan los documentos considerados relevantes en el análisis del Estado de la Técnica con los cuales se evidencia la carencia de novedad y/o nivel inventivo:

1. La publicación de patente WO2018109607, titulado “GLP-1 Receptor Agonists and uses Thereof”, de la(s) compañía(s) Pfizer Inc.; publicada el 21 de junio de 2018.

La invención WO2018109607 proporcionan 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 dichos compuestos y métodos que comprenden la administración de dichos compuestos a un mamífero que lo necesite. (resumen).

Las enseñanzas del documento WO2018109607, anticipan la materia revelada por las reivindicaciones (...) Como se observa el documento WO2018109607 reivindica un compuesto de Formula I el cual incluye los sustituyentes de forma idéntica que la presente solicitud en estudio (...) Es de notar que el compuesto reivindicado por el documento WO2018109607 presenta menos posibles sustituciones, y por lo tanto es más particular que el compuesto reivindicado por la presente solicitud. Esto quiere decir que además de ser más conciso en esencia, es más particular, y presentando las sustituciones correspondientes, anticipa compuestos también incluidos en la solicitud por lo que objeta la novedad de la presente solicitud (...) Ahora bien, la presente solicitud, no divulga un componente exacto al de la anterioridad, pero por ser más general, de forma clara incluye

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

los componentes de dicho documento anterior. La molécula más clara ejemplificada por la descripción incluye los mismos grupos funcionales y la misma estructura ya divulgada previamente. Esto puede verse en el siguiente ejemplo, el cual presenta una completa definición de la molécula pretendida por la presente solicitud (...) Por lo tanto, es claro que los compuestos reivindicados por la solicitud no eran novedosos para el momento de la presentación de la solicitud prioritaria, al estar anticipados por el documento WO2018109607. Finalmente, en vista de que las reivindicaciones dependientes no incluyen materia o características que aporten altura inventiva a la solicitud, la materia pretendida no cumple con los criterios de patentabilidad bajo el Art. 16 de la D. 486. Por todo lo anterior, rogamos se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.”

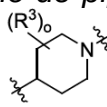
Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

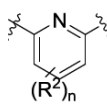
Como respuesta a los argumentos del opositor, el solicitante se pronuncia de la siguiente forma:

Con respecto al capítulo reivindicatorio, el solicitante afirma que *“En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la Solicitud. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se eliminan las Reivindicaciones 39 y 40. 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 éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original (...) En respuesta a lo señalado por el Opositor en relación con el soporte de la materia reclamada, respetuosamente difiero en tanto, la presente solicitud describe más de doscientos cuarenta compuestos que caen dentro del alcance de la Fórmula I. Específicamente, estos compuestos comparten una estructura central única representada por la Fórmula I (...) Además, estos compuestos son potentes agonistas de GLP1R, resaltando que muchos de ellos tienen $IC_{50} < 15 \text{ nM}$, tal y como se detalla en el Cuadro 1 del Capítulo Descriptivo. Además, las páginas 95 a 220 del Capítulo Descriptivo proporcionan en detalle varias rutas de síntesis sobre cómo preparar estos compuestos. En vista de la estructura central que comparten los compuestos reclamados y de los compuestos ejemplificados en el Capítulo Descriptivo me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto representa un alcance justo y razonable acorde con los compuestos ejemplificados en el Capítulo Descriptivo. ii) Ahora bien, con respecto a la supuesta falta de soporte y claridad de la Reivindicación 38, me permito nuevamente señalar que las Reivindicaciones 1 a 37 representan un alcance justo y razonable de protección acorde con los compuestos ejemplificados en el Capítulo Descriptivo y por tanto la Reivindicación 38 también es clara dada la relación de dependencia a dichas reivindicaciones al incluir todos y cada uno de sus elementos. Adicionalmente, el Capítulo Descriptivo, particularmente las páginas 52 a 55, describe claramente cómo se preparan las composiciones farmacéuticas en general. De forma particular, la página 89 demuestra cómo se preparan las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto 19, 28, 29 o 225 para estudios farmacocinéticos orales. Por todo lo anterior, me permito afirmar que una persona medianamente versada puede no sólo entender de forma clara el alcance de la materia reclamada en dicha reivindicación, sino también sabría cómo preparar una composición farmacéutica reclamada a partir de la información contenida en dicho Capítulo Descriptivo y de sus conocimientos del campo técnico (...)”*

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

Con respecto al estado de la técnica y a la patentabilidad, el solicitante argumenta que “El Opositor sostiene que las características técnicas de la materia reclamada son anticipadas por la patente WO2018109607 (D1) y por lo tanto el Capítulo Reivindicatorio carece de novedad (...) En respuesta a la supuesta falta de novedad, respetuosamente disiento de tal afirmación. Para mayor claridad, a continuación se representa el Ejemplo 10A-1 de D1 mencionado por el Opositor (...) En donde, el ejemplo 10A-1 de D1 contiene un anillo de piperidina (parte roja en la estructura anterior) en el compuesto. Por el contrario, la Reivindicación 1 hace referencia a un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales, estereoisómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables (...) En donde, el anillo C de la Fórmula I (parte roja) corresponde al anillo de piperidina. Sin embargo, el

compuesto de Fórmula I requiere que el anillo C no sea  donde Z¹ es N cuando el

anillo B es . En consecuencia, la Reivindicación 1 no hace referencia a un compuesto que contiene un anillo de piridina como anillo B y un anillo de piperidina como anillo C. Por lo tanto, el Ejemplo 10A-1 de D1 no cae dentro del alcance de la Reivindicación 1 y por consiguiente la Reivindicación 1 y sus Reivindicaciones dependientes 2-37 son novedosas respecto a D1 (...) Como se discutió anteriormente, los compuestos reclamados son diferentes de los compuestos descritos en D1. Específicamente, D1 no proporciona ninguna enseñanza o sugerencia para que la persona medianamente versada en la materia estuviera motivada para modificar el anillo de piperidina en el ejemplo 10A-1 para llegar a los compuestos reclamados en la presente solicitud. Además, en la Tabla 4 del Capítulo Descriptivo se ha demostrado que los compuestos reclamados tienen actividades EC50 superiores que 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 datos comparativos entre los compuestos reclamados y los compuestos A, B, F y H se reproducen a continuación (...) partir de los datos presentados en la tabla anterior, puede verse que los compuestos reclamados cuyo anillo C no es un anillo de piperidina, son más potentes que los compuestos en D1 cuyo anillo C es un anillo de piperidina. En algunas situaciones, un compuesto reclamado es aproximadamente 70 veces más potente que el compuesto en D1. Cf. Compuesto 222 frente a Compuesto B en células CHO. En retrospectiva, la persona medianamente versada en la materia no habría esperado razonablemente que la sustitución de un anillo de piperidina en los compuestos de D1 por un anillo C no saturado condujera a una mejora tan significativa de la potencia. En consecuencia, la presente invención no es obvia a partir del arte previo señalado por el Opositor”

Respuesta de la Oficina

Después de revisar los documentos y argumentos del opositor, así como la respectiva respuesta del solicitante, esta Oficina se pronuncia en los siguientes términos:

Con respecto al capítulo reivindicatorio, el solicitante ha realizado la respectiva modificación del mismo, de tal manera que se han eliminado las reivindicaciones referidas a métodos de tratamiento y usos, así como el objeto de las reivindicaciones cumple con los requisitos de claridad, concisión y sustento como lo estipula el artículo 30 de la Decisión 486. Además, no hay ampliación del objeto inicialmente presentado, conforme con el artículo 34 de la Decisión 486.

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

Con respecto a la patentabilidad de la solicitud, al revisar el documento WO2018109607, se considera que este documento es un estado de la técnica relevante al pertenecer al mismo campo técnico y porque los compuestos que allí se divulgan comprenden la mayoría de las características técnicas en común con los compuestos de la solicitud, donde la diferencia del anillo C de la solicitud con respecto a su par estructural de los compuestos del arte previo es que comprende un doble enlace, lo cual resulta evidente y es posible mediante el arte previo y el trabajo rutinario del experto medio llegar a dicha diferencia, por lo tanto, esta Oficina considera que el documento referido por el opositor permite objetar la patentabilidad del objeto de la solicitud, y que en consecuencia se declara fundada la oposición.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 16113 de 19 de septiembre de 2025, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2021/0008089 del 22 de diciembre de 2025, respondió oportunamente el requerimiento formulado sin presentar nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2021/0008089 el 5 de noviembre de 2024.

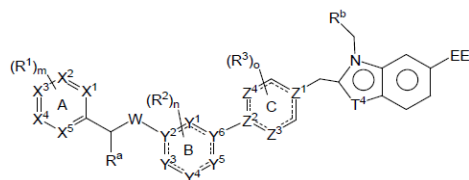
Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 18 incluidas en el radicado N° NC2021/0008089 del 5 de noviembre de 2024, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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.



Ref. Expediente N° NC2021/0008089

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2018109607	GLP-1 receptor agonists and uses thereof	21 de junio de 2018
D2	Meanwell A. N. <i>Journal Medicinal Chemistry</i>	“Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design”	2011

D1¹ 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).

D2² muestra que el isosterismo es una estrategia ampliamente conocida en el diseño de nuevos compuestos con actividad farmacológica (Introducción).

Examen de Patentabilidad

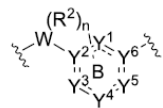
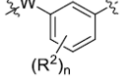
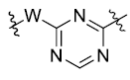
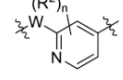
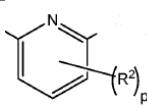
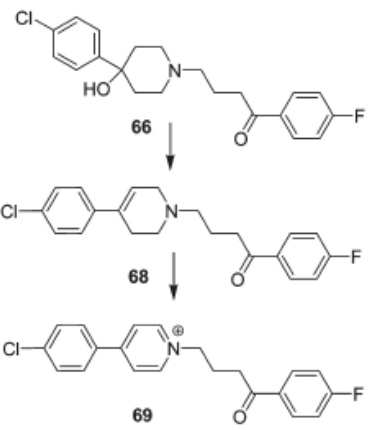
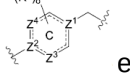
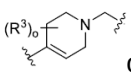
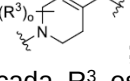
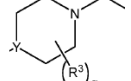
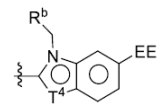
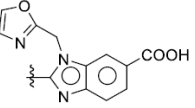
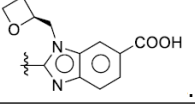
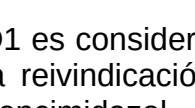
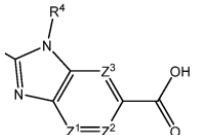
De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

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 5 de noviembre 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	D2
Compuesto de la fórmula (IV-A)		

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

alcoxi C₁-C₂, -NH₂, -NH-alquilo C₁-C₂, -N(alquilo C₁-C₂)₂ y alquínilo C₂-C₄, no sustituido o sustituido con ciclopropano; m es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;		
R^a es H,   es   entre otros; W es O; R² es halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂; n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3;	 R² F, Cl o CN; p es 0 – 2; (Pág. 177 – 178, reiv. 1)	 (Pág. 2538)
  es   ; cada R³ es halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o NR⁵NR⁶; R⁵ y R⁶ se selecciona cada uno de forma independiente entre hidrógeno, deuterio y C₁-C₆ alquilo; o es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, y 3; y	 R³ es F, OH, CN, alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₄; q es 0 – 2; (Pág. 177 – 178, reiv. 1)	
  es   o	 Z¹, Z² y Z³ son CH; R⁴ es (Pág 183, reiv. 1)	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un compuesto derivado de ácido 6-carboxílico de bencimidazol, 4-aza, 5-aza, 7-aza y 4,7-diaza-benzimidazol, que presenta actividad farmacológica como agonistas de GLP-1 (Pág. 177 – 178, reiv. 1).

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

No hay evidencia de que el incluir específicamente la piperidina insaturada proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1,

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

puesto que la actividad como agonista GLP-1 ya había sido previsto en dicho documento. Se resalta 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 <0.15μM a <15nM, mientras que los compuestos divulgados en D1 presentan valores que oscilan entre 3.2nM a 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 de un efecto técnico inesperado o sorprendente en 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 otra molécula alternativa?

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 bioisómeros, como el incluir un doble enlace a compuestos que comprenden anillos heterocíclicos, específicamente muestra el modificar una piperidina saturada por una piperidina insaturada en un compuesto conocido sin que se modifique su actividad farmacológica, adicionalmente enseña que este cambio ocurre normalmente dentro del metabolismo (páginas 2529 y 2538).

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

Adicionalmente, D1 enseña una composición farmacéutica que comprende el compuesto y un excipiente farmacéuticamente aceptable (reiv. 23).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 18 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.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Frente al nivel inventivo

El solicitante presenta los siguientes argumentos:

“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.

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

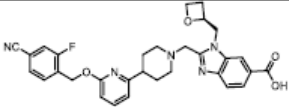
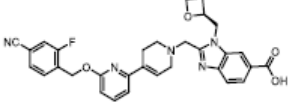
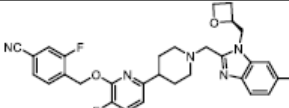
i. Resultados Inesperados.

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 µM 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.

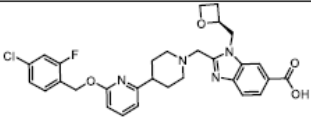
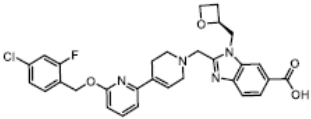
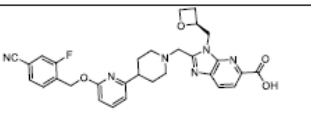
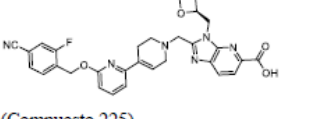
Tal como reconoce el Despacho, la diferencia estructural entre los compuestos actualmente reivindicados y los compuestos de D1 es que los compuestos actualmente reivindicados poseen un anillo de tetrahidropiridina insaturado en la posición del anillo C, mientras que los compuestos de D1 poseen un anillo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



Ref. Expediente N° NC2021/0008089

(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)

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.

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

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."*

Frente a los argumentos anteriores, esta Oficina considera que, la diferencia estructural en los compuestos reclamados, no le confiere un efecto técnico inesperado o sorprendente, analizando los resultados que presenta el solicitante en la tabla anterior, no se puede generalizar que esta diferencia proporcione un aumento significativo en la potencia de los compuestos reclamados, como se muestra a manera de ejemplo a continuación: el compuesto A presenta valores de EC₅₀ (μM) en células de HEK293T de 1,292 E-4 a 3,088 E-4 frente a 3,14 E-4 a 7,74 E-4, al igual ocurre con el compuesto H que presenta valores de EC₅₀ (μM) en células de CHO de 2,8 E-3 a 4,2 E-3 frente a 2,59 E-3 a 5,13 E-3, como se observa los valores de actividad casi se solapan entre ellos. Adicionalmente, se reitera 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 μM a <150 nM. Por lo tanto, a partir de la información anterior, se concluye 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 a la invención propuesta con relación a lo divulgado en el estado de la técnica, lo cual le resta nivel inventivo a la presente solicitud.

"ii. Enseñanza de D2

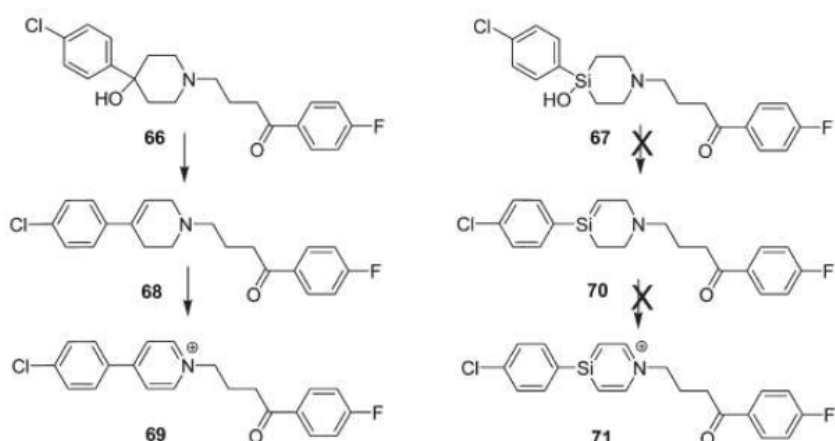
En la respuesta a los Requerimientos anteriores, se sostuvo que D1 no proporciona razones suficientes sobre cómo una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos actualmente reivindicados, y se incorporan estos argumentos aquí por referencia en su totalidad.

En respuesta a los argumentos presentados anteriormente, el Despacho cita una referencia adicional, D2, y afirma que sustituir una piperidina saturada por una piperidina

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

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 isótero 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 **fuentes 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.

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

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.”*

Pese a lo anterior, esta Oficina aclara que, D1 y D2 continúan afectando el nivel inventivo de la presente solicitud, por las siguientes razones:

Esta Oficina considera que si bien es cierto que se reconoce la diferencia planteada por el solicitante en lo correspondiente a la presencia del doble enlace en el anillo piperidina. Sin embargo, esta Oficina considera dos aspectos importantes: El primero, que dicha diferencia no le confiere un efecto técnico como se ha demostrado; el segundo, que esta diferencia se suple mediante la experimentación convencional por parte de una persona normalmente versada en la materia según lo revelado en D2, que muestra que una práctica común en el desarrollo de nuevos compuestos con actividad farmacológica es realizar pequeñas modificaciones estructurales en compuestos conocidos, donde se incluye la modificación de un enlace sencillo a uno doble en un heterociclilo, específicamente muestra que el anillo piperidina puede incluir un doble enlace por vía metabólica (Páginas 2538, 2545, 2572, entre otros). Lo anterior demuestra que los compuestos reclamados derivados de ácido 6-carboxílico de bencimidazol corresponden a una rutina del campo técnico. Por lo tanto, esta diferencia no incide en la altura inventiva de la solicitud con relación al estado de la técnica.

Por lo todo lo expuesto esta Oficina concluye que la presente solicitud carece de nivel inventivo.

Ref. Expediente N° NC2021/0008089

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar fundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

***“COMPUESTOS DERIVADOS DE DIHIDROPIRIDINILMETIL-1H-BENZIMIDAZOL
COMO AGONISTAS DE GLP-1R Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN”***

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a QILU REGOR THERAPEUTICS INC., y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 de abril de 2026

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 29-04-2026
05:03:59 PM
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.