

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139153- -00011-0000

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y (
 DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Fecha: 2013-04-19 16:19:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 11

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-ASTRAZENCA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES
METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO DERIVADOS DE OXADIAZOL".-
Clase C07D 413/14.-Expediente número 09-139.153.-

Yo, **ALICIA LLORED RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **ASTRAZENCA AB.**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia, domiciliada en Södertälje, Suecia, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **9158**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 8 de Marzo de 2013, en relación con la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia, por una supuesta falta de **Nivel Inventivo** de dicha solicitud.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Me permito manifestar ante ese Despacho que el mencionado Recurso de Reposición encuentra fundamento en que el contenido de la Resolución Número **9158** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada de ninguna manera se consideró el alcance e importancia del compuesto que es objeto de la invención allí reclamada en su verdadera dimensión.

Es así que, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en el memorial de Diciembre 4 de 2012 (en respuesta al Oficio No. **15890**), en la Resolución impugnada ese Despacho mantiene las objeciones frente al Nivel Inventivo de la invención, afirmando categóricamente lo siguiente:

"(...) en el estado de la técnica (documento D2) existía evidencia para motivar a la persona versada en la materia a eliminar el sustituyente metilo en la posición 4 del anillo heterocíclico y aún de intercambiarlo (un anillo de piperazina por morfolino) con el fin de alcanzar mayor actividad farmacológica al requerir una menor concentración EC_{50} para alcanzar el mismo efecto".

En vista de lo anterior, a continuación me permito brindar argumentos técnicos que no sólo demostrarán a ese Despacho que la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, sino que además establecerán que el análisis realizado es incorrecto, toda vez que se interpreta de manera errónea tanto la invención como el arte previo; constituyéndose por lo tanto la negación de la solicitud en una clara violación al mencionado Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

1. PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DIVISIONAL

(a) Inicialmente y de conformidad con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de Diciembre de 2000 y el Artículo 11 de la Resolución Número 00210 de 15 de Enero de 2001, me permito manifestar que **la presente solicitud de patente se ha dividido en dos solicitudes**, a saber:

- (i) Una solicitud original compuesta por 2 reivindicaciones, las cuales corresponden a las reivindicaciones 1 y 2 actualmente presentadas con la solicitud de patente número **09-139.153**.
- (ii) Una solicitud fraccionada número **09-139.153A**, la cual comprende 11 reivindicaciones que encuentran pleno sustento en el capítulo reivindicatorio presentado junto con mi memorial de Febrero 25, de 2010.

(b) En conexión con lo anterior, a continuación especifico los documentos anexos al presente memorial y que se relacionan con cada una de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento:

(i) Solicitud original: "POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO DERIVADOS DE OXADIAZOL"

- a. Capítulo reivindicatorio compuesto por 2 reivindicaciones, que corresponden a las actualmente presentadas.

(ii) **Solicitud Divisional A:** " **POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO DERIVADOS DE OXADIAZOL**".

- a. - Recibo número 13-0032367, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;

-Recibo número 13-0035185 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago por la reivindicación 11 presentada;
- b. Nuevo Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención, páginas 2 a 18 de la descripción, que corresponden al texto de la descripción de la solicitud de patente número **09-139.153** originalmente presentada;
- c. Páginas 19 a 21 que corresponde al nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones que, como se expuso previamente, encuentran pleno sustento en el capítulo reivindicatorio presentado ante ese Despacho junto con mi memorial de Febrero 25, 2010;
- d. Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1;
- e. Tarjeta de propietario;
- f. Arte final;
- g. Fotocopia del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o a la doctor IGNACIO SANTAMARÍA y/o a al doctor ENRIQUE ÁLVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **ASTRAZENECA AB.**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia, domiciliada en Södertälje, Suecia;
- h. Fotocopia del documento que acredita el traspaso de los derechos de la presente invención que los autores de dicho invento hacen a favor de mi representado, junto con la Traducción Oficial; e

i. Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes.

(c) Como la fecha de presentación de la solicitud resultante del presente fraccionamiento es la misma --**4 de Diciembre de 2009**--, atentamente solicito a usted se sirva dar a la solicitud fraccionada el mismo número de Expediente de la solicitud original, acompañada de la letra **A**, para su identificación.

(d) En cuanto a la reivindicación de la prioridad respecto de la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud original, la cual fue reivindicada oportunamente en Fase Internacional de la solicitud número US60/942,553 de 7 de Junio de 2007.

(e) Ratifico a usted que la sociedad titular de la solicitud fraccionada en cuestión es **ASTRAZENECA AB.**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia, domiciliada en Södertälje, Suecia.

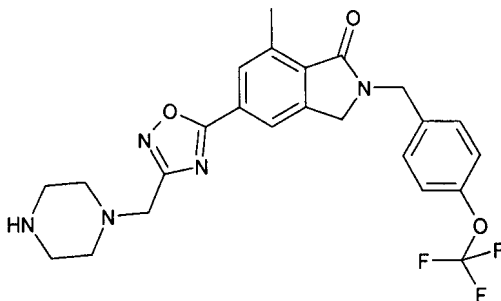
(f) Así mismo, reitero a usted que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en dicha sociedad para todos los asuntos de la Propiedad Industrial, fue presentado con mi petitorio de **4 de Diciembre de 2009**.

(g) De conformidad con lo establecido por el Artículo 36 de la Decisión 486 de 2000, solicito a ese Despacho se sirva aceptar y estudiar la solicitud divisional presentada y conceder el privilegio de patente solicitado.

2. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION DENEGADA

Ahora bien, con el fin de contextualizar los motivos por los cuales ese Despacho realiza una incorrecta valoración y evaluación del arte previo, me permito señalar a continuación las principales características y ventajas técnicas de la materia revelada en la solicitud de patente negada.

Dicha solicitud se relaciona con derivados de oxadiazol los cuales se modulan la actividad de los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), en particular la solicitud reclama el compuesto 7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona que tiene la siguiente estructura:



En conexión con lo anterior considero pertinente señalar que los receptores metabotrópicos de glutamato juegan un papel importante en la actividad sináptica del sistema nervioso central por lo que la activación de cierto tipo de estos receptores puede ser útil en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos y crónicos, así como trastornos de dolor agudo o crónico.

De manera ventajosa, el compuesto de la presente invención es altamente activo en la modulación de mGluR2, siendo selectivo a este receptor, y evitando la activación de canales de iones como hERG. Así mismo, dicho compuesto de la invención tiene una alta solubilidad, presenta una inhibición diferencial sobre citocromos (CPY), y tienen un perfil superior de permeabilidad mediada por glicoproteína-P (Pgp), lo que lo hace altamente deseable como candidato terapéutico para trastornos del sistema nervioso central.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que ninguna de estas propiedades del compuesto de la presente invención sería obvia a partir de las enseñanzas del arte previo, y por lo tanto dicho compuesto cumple completamente con los requisitos de patentabilidad, tal como se demostrará a continuación.

3. CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE A LAS ENSEÑANZAS DEL ARTE PREVIO.

Habiendo ya contextualizado el objeto y el impacto que tiene la solicitud denegada, me permito reiterar que la composición inmunogénica que es objeto de dicha solicitud es a todas luces inventiva con respecto a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **9158**, esto es, los documentos **WO2007021309 (D1)** y **WO2006020879 (D2)**.

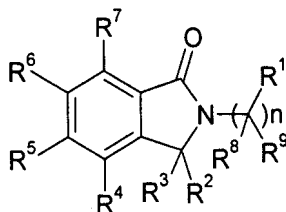
Con el fin de demostrar este hecho, a continuación me permito exponer las principales razones que harían que la persona versada en la materia no pudiera de ninguna forma obtener la materia reclamada en la solicitud de negada partiendo de los documentos citados, evidenciando así la incorrecta interpretación que realiza ese Despacho del arte previo, interpretación que lo lleva a concluir de forma errónea con respecto a la patentabilidad de la solicitud.

3.1. Las enseñanzas de los documentos citados no brindan una motivación para que la persona versada en la materia obtenga de forma inequívoca un compuesto con la estructura particular de aquel que es reclamado por la solicitud denegada.

Ahora bien, con respecto a los documentos citados ese Despacho señala que para la persona versada en la materia resultaría evidente combinar sus enseñanzas y de esta forma desarrollar un compuesto que tenga la estructura específica de aquel que es objeto de la solicitud denegada con la expectativa de obtener una alta actividad biológica frente a los receptores metabotrópicos de glutamato.

Sobre este particular me permito resaltar que los documentos citados de ninguna manera resaltan las características estructurales particulares que deberían ser seleccionadas de una y otra de sus enseñanzas para obtener la materia de la presente invención, máxime cuando dichos documentos revelan fórmulas Markush que cobijan un gran número de compuestos, los cuales tienen características estructurales muy diversas; y D1 y D2 enseñan de manera manifiesta que compuestos con estructuras distintas a las del compuesto de la presente invención poseen alta actividad frente a mGluR.

En efecto, D1 y D2 se refieren a compuestos que se cobijan bajo la fórmula general:



**Fórmula general
Compuestos de D1 y D2**

donde los sustituyentes R^1 a R^9 se seleccionan de un gran número de posibles grupos, los cuales a su vez pueden o no encontrarse sustituidos.

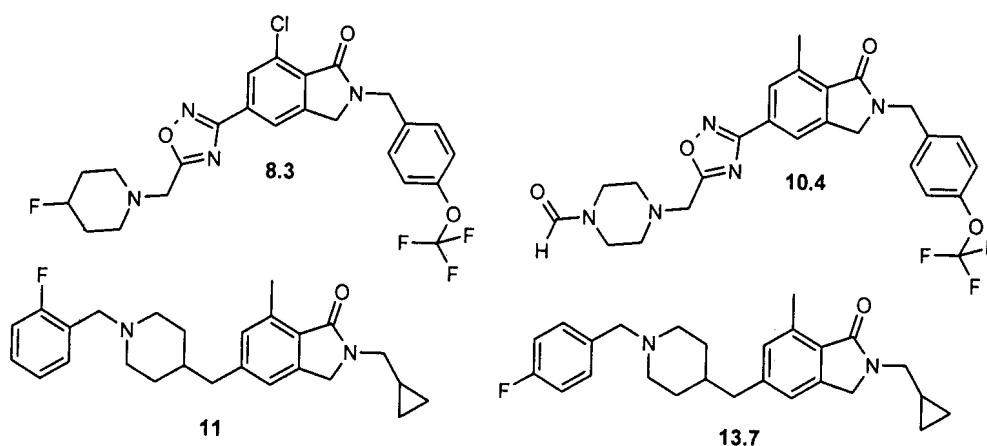
Así por ejemplo en D1 el sustituyente R^5 se selecciona de: "CN, Oalquil- C_{0-6} , cicloalquil C_{3-8} , -alquil- C_{1-6} -cicloalquil- C_{3-8} , Oalquil- C_{1-6} -cicloalquil- C_{3-8} , alquil- C_{0-6} aril, Oalquil- C_{0-6} aril, alquil- C_{0-6} heteroaril, Oalquil- C_{0-6} .heteroaril, heterocicloalquil, alquilheterocicloalquil, OCO-6- alquil- C_{1-6} heterocicloalquil and $C(O)R_{10}$, donde cada porción cíclica está sustituida por uno o más B" (página 4, segundo párrafo, D1).

De esta forma, el documento D1 cubre un gran número de compuestos que poseen características estructurales muy distintas a las del compuesto de la invención, y de ninguna manera resalta que poseer un anillo [1,2,4]-oxadiazol dentro de la estructura sería deseable para una mejor actividad frente a mGluR.

Tan es así que la única referencia a datos de actividad dentro de este documento, es dada en la página 34 de D1 donde se señala de forma general que:

"Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 8.3, 10.4, 11 y 13.7 tienen valores de EC50 de 75, 230, 84 y 28nM, respectivamente."

Sin embargo, al tomar en consideración las estructuras de dichos compuestos:



Resulta evidente que dentro del documento D1, la actividad más alta se obtiene con un compuesto que no posee el mencionado grupo [1,2,4]-oxadiazol en su estructura, sino un anillo de piperidina.

En vista de lo anterior, y a falta de más datos concluyentes en D1 para seleccionar específicamente un conjunto estructural que brinde mejor actividad biológica, la persona versada en la materia no encontraría en D1 una motivación real para seleccionar entre el gran número de posibilidades allí reveladas aquella combinación particular de sustituyentes que constituyen el centro estructural del compuesto de la solicitud denegada.

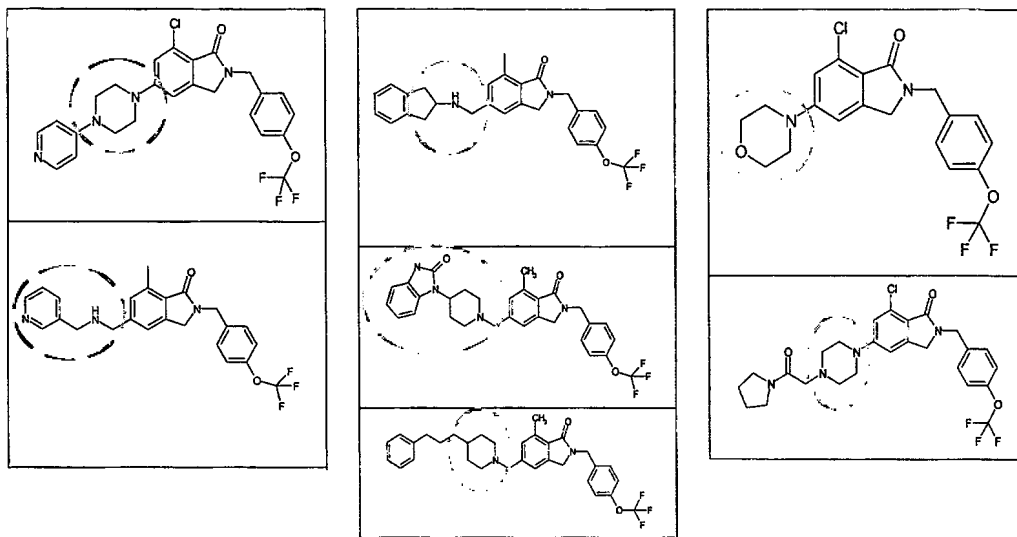
Ahora bien, el documento D2 enseña compuestos relacionados con los de D1 que comparten el mismo centro estructural de 2,3-dihidroisoindol-1-ona, pero que también pueden tener un gran número de sustituyentes en la posición en la que se encuentra el anillo de [1,2,4]-oxadiazol en el compuesto de la presente invención.

En efecto, **el documento D2 revela claramente una serie de estructuras en las páginas 23 a 33 de dicho documento, de donde es claro que un gran número de los compuestos preferidos de D2 no poseen el anillo de [1,2,4]-oxadiazol presente en el compuesto de la solicitud denegada:**

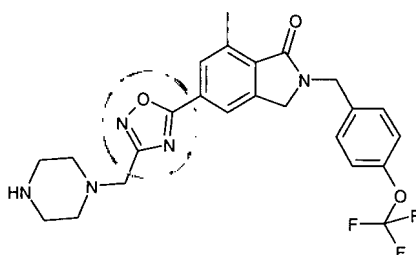
WO 2006/020879

PCT/US2005/028760

23



Ejemplos página 23 de D1

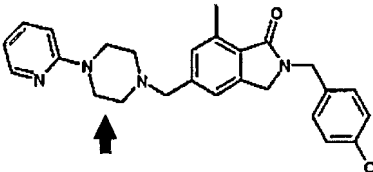
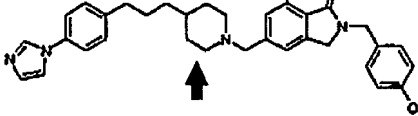
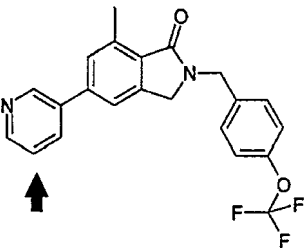
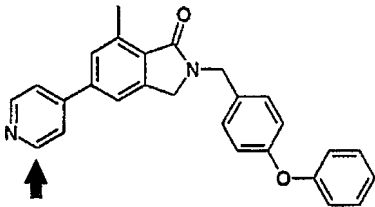
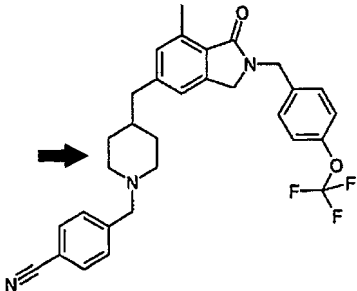
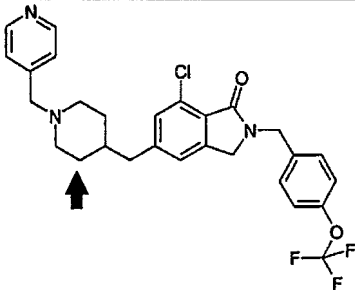


Compuesto de la invención

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Así mismo, me permito resaltar que la atenta lectura de D2 muestra que entre los más de 200 ejemplos específicos allí revelados, existen un gran número de compuestos que presentan una actividad biológica alta (esto es EC₅₀ muy bajos para la determinación con [³⁵S]-GTPyS) los cuales no poseen dentro de su estructura el mencionado anillo de [1,2,4]-oxadiazol, como por ejemplo:

Compuesto D2	Estructura	EC ₅₀
43		0.05 (Pág. 86)
55		0.02 (Pág. 91)
95		0.05 (Pág. 160)
103		0.04 (Pág. 162)
171		0.04 (Pág. 223)
182		0.04 (Pág. 227)

A la luz de lo anterior, y tomando en consideración las revelaciones de D1, cabe preguntarse, ¿qué motivaría a la persona versada en la materia a seleccionar entre el gran número de compuestos revelados en D1 y D2 aquellos que incluyan un anillo de [1,2,4]-oxadiazol, cuando existen un gran número de compuestos ejemplificados que poseen una alta actividad biológica y no incluyen dicho anillo?

Es decir, ¿por qué no buscaría la persona versada en la materia modificar la estructura básica de, por ejemplo, el compuesto 55 de D2 si es el que posee mejor actividad ($EC_{50} = 0.02 \mu M$), y si se inclinaría por el compuesto 12.2 de D1 del cual no se tiene certeza de su actividad (no se presentan datos), o el ejemplo 178 de D2, el cual posee menor actividad reportada que muchos otros compuestos allí revelados ($EC_{50} = 0.11 \mu M$ para el ejemplo 178)?

O lo que es lo mismo, si tanto D1 como D2 muestran que la actividad de los compuestos es alta cuando al anillo de 2,3-dihidroisoindol-1-ona central se le une un grupo metil-piperazina (compuesto 13.7 de D1 y 55, 171, y 182 de D2), ¿por qué la persona versada en la materia no escogería esta combinación estructural como punto de partida para obtener compuestos con actividad mejorada?, ¿qué lo llevaría a ignorar completamente este hecho y a centrarse únicamente en compuestos con otras características estructurales que no son tan potentes?

En conexión con lo anterior, la Resolución impugnada asegura que el documento D2 brindaría motivación suficiente para que la persona versada en la materia tomara el compuesto 178 allí revelado y lo combinara con el ejemplo 12.2 de D1, para eliminar el sustituyente sobre el nitrógeno de la piperazina, y así obtener el compuesto reclamado por la presente solicitud.

A este respecto me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que **a pesar de la similitud estructural entre los compuestos señalados por el Señor Examinador, los documentos D1 y D2 no brindan una verdadera motivación para que la persona versada en la materia decida seleccionar específicamente estos compuestos y no otros, toda vez que dichos documentos revelan otros compuestos estructuralmente muy similares entre sí y con actividades superiores a las de los mencionados compuestos 12.2 de D1 y 178 de D2.**

En efecto, existe una alta similitud estructural entre el compuesto 13.7 de D1 y el ejemplo 182 de D2, y ambos son específicamente reportados como que exhiben una alta actividad frente a mGluR.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Consecuentemente, **resultaría una selección arbitraria tomar como base los compuestos resaltados por el Señor Examinador, cuando los documentos citados claramente conducen a que la persona versada en la materia tenga mayor interés por otro tipo de estructuras claramente identificada como que poseen alta actividad.**

3.2. La actividad mejorada del compuesto de la invención no es de ninguna manera evidente a la luz de las revelaciones del arte previo citado.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que el compuesto que es objeto de la presente solicitud si posee una actividad biológica mejorada con respecto a los compuestos del arte previo, lo cual de ninguna manera podría ser evidente a partir de los documentos citados.

Es así como los datos comparativos presentados dentro del ya referenciado memorial de Diciembre 4, 2012, son prueba fehaciente de la actividad biológica superior que posee el compuesto de la invención con respecto al compuesto más cercano posible de D1, el ejemplo 12.2. Para su pronta referencia, se anexa una copia de los mencionados datos comparativos.

En este sentido me permito resaltar que de los mencionados datos resulta evidente que el compuesto de la invención no sólo es mucho más activo en los receptores mGluR2 medido en un ensayo GTPyS que el compuesto de D1 (EC_{50} del compuesto de la invención 0.243 μ M, EC_{50} del compuesto 12.2 de D1 0.429 μ M), sino que además es más selectivo frente a estos receptores toda vez que en el ensayo frente a mGluR5 FLIPR PM se obtienen valores muy superiores para el compuesto de la invención con respecto al de D1.

Sumado a esto, los mencionados datos demuestran la mayor solubilidad del compuesto de la invención, y una baja actividad frente a los canales de iones hERG, y un mejor perfil de permeabilidad mediada por la glicoproteína-p (PGP) lo que lo hace ventajoso para efectos terapéuticos.

De manera similar, existen diferencias significativas en la actividad del compuesto de D1 y el de la solicitud denegada con respecto a diferentes citocromos (CPY) lo que permite una mejor modulación de la respuesta.

A este respecto me permito resaltar que **los documentos D1 y D2 son totalmente silenciosos con respecto a estas características particulares de la acción de los compuestos allí revelados sobre otras moléculas biológicas, por lo que de ninguna manera resultaría evidente para la persona versada en la materia que un compuesto con la estructura particular de aquel que es reclamado por la solicitud denegada sería ventajoso en este sentido con respecto los existentes en el arte previo.**

En conexión con la actividad del compuesto de la invención ese la Resolución impugnada asegura que:

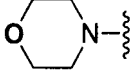
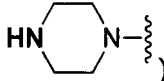
"(...) este Despacho se permite señalar que en el mismo ensayo de actividad EC₅₀ para un compuesto estructuralmente cercano (compuesto 178) de tipo 7-Metil-5-(3-morfolin-4-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona, al que se le ha eliminado el sustituyentes metilo sobre el anillo saturado heterocíclico que se incorpora en la posición 3 del [1,2,4]-oxadiazol, se reporta una concentración de 0,11 µM sustancialmente menor que la reportada para el compuesto reclamado de 0,243 µM. Es decir, En el estado de la técnica (documento D2) existía evidencia para motivar a la persona versada en la materia a eliminar el sustituyente metilo en la posición 4 del anillo heterocíclico y aún de intercambiarlo (un anillo de piperazina por morfolino) con el fin de alcanzar mayor actividad farmacológica al requerir una menor concentración EC₅₀ para alcanzar el mismo efecto."

Sobre este particular me permito llamar la atención de ese Despacho a dos hechos innegables: el primero, que si bien el ejemplo 178 de D2 presenta un menor valor de EC₅₀ en el ensayo de [³⁵S]-GTPγS que el compuesto reclamado por la presenta solicitud, dicha actividad no es una sugerencia clara de las modificaciones a realizar sobre las moléculas de D1; y el segundo, que el documento D2 es silencioso con respecto a la acción del compuesto 178 sobre otras moléculas biológicas como mGluR5, hERG o CPY, lo que implica que no es posible predecir el comportamiento mejorado demostrado para el compuesto de la invención.

En efecto, tal como se ha discutido a lo largo del presente memorial, tanto D1 como D2 enseñan moléculas con estructuras distintas a las del compuesto de la

invención que poseen actividades muy altas, incluso superiores a las del mencionado ejemplo 178, lo que hace que resulte arbitrario escoger este compuesto particular entre los más de 200 ejemplos de D2 para buscar moduladores efectivos de mGluR2.

Así mismo, aún si la persona versada en la materia decidiera ignorar este hecho y decidiera tomar como base el compuesto 178 de D2 para realizar modificaciones sobre los compuestos de D1, de ninguna manera sería evidente cambiar el anillo de

morfolino () por uno de piperazina () toda vez que ambos anillos tienen propiedades de polaridad, hidrofobicidad y capacidad de formar puentes de hidrógeno distintas. Incluso ni siquiera el documento D3 citado en el primer concepto técnico emitido por ese Despacho señala que exista un bioisosterismo entre la morfolina y la piperazina.

Así mismo, los documentos D1 y D2 no sugieren de ninguna manera que los compuestos allí revelados sean selectivos frente a mGluR2 y tengan baja actividad frente a hERG, mejor perfil PGP y actividad diferencial frente a las enzimas CYP, por lo que resulta sorprendente que el compuesto de la invención no sólo sea altamente activo frente a mGluR2, sino también que posea estas propiedades mejoradas.

4. REQUISITOS EXIGIDOS POR EL ARTÍCULO 18, LA EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO DE UNA SOLICITUD DE PATENTE.

Dentro del contexto de los argumentos discutidos anteriormente, me permito señalar que el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000 exige de forma manifiesta que la invención no debe resultar obvia ni se debe poder derivar de forma evidente de lo existente en el arte previo, y por lo tanto es en este sentido que el examinador debe encaminar su análisis para sopesar si una solicitud es o no merecedora del beneficio de patente.

Así mismo, me permito llamar la atención a ese Despacho a que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina se ha pronunciado con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente¹:

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por Nivel Inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de Nivel Inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Con respecto a este señalamiento me permito resaltar que resulta indiscutible que para la legislación Andina, para que exista afectación del requisito de Nivel Inventivo de una solicitud de patente, es necesario que la invención allí revelada sea derivable de forma clara y directa del arte previo, y que las enseñanzas de este arte previo sin lugar a dudas conduzcan a dicha invención.

Consecuentemente, para el caso que nos compete, dado que a partir de las enseñanzas del arte previo no "salta a la vista de manera clara y directa" un compuesto que tenga específicamente la estructura del 7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona de la invención; y mucho menos a partir de las enseñanzas de dicho estado del arte se tiene "certeza clara y manifiesta" de que este compuesto tendría no sólo una alta actividad de modulación frente a receptores metabotrópicos de glutamato, sino que sería altamente selectivo frente a mGluR2, tendría baja actividad frente a hERG, buen perfil PGP y actividad diferencial frente a las enzimas CYP, es evidente que el arte previo no puede afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

En conexión con lo anterior me permito muy respetuosamente señalar que en su análisis de Nivel Inventivo de la solicitud en estudio ese Despacho incurre en lo que dentro del ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención selecciona partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos citados, agrupándolas de una manera particular y modificándolas de forma que permitan

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

obtener el compuesto reclamado por la presente solicitud, pasos que de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

En vista de lo anterior, dado que la única motivación que tendría la persona versada en la materia de reunir y modificar estas características particulares reveladas en el arte previo sería la misma invención como ha sido revelada, es evidente el Nivel Inventivo que conlleva dicha solicitud.

II. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión, presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **9158** aquí impugnada, cumpliendo así a cabalidad las disposiciones establecidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, dichos argumentos establecieron que la solicitud denegada no podría ser obtenida de manera evidente a partir de las enseñanzas de D1 y D2 máxime cuando las revelaciones de dichos documentos señalan claramente compuestos con características estructurales distintas a las del compuesto de la invención, los cuales poseen una alta actividad frente a receptores metabotrópicos de glutamato.

En este sentido, se ha demostrado a lo largo del presente memorial que las enseñanzas de estos documentos conducirían a la persona versada en la materia a compuestos con estructuras muy distintas a las de aquel que es objeto de la solicitud denegada.

Así mismo, se ha demostrado que los documentos D1 y D2 no consideran la acción de los compuestos allí revelados con respecto a otras moléculas biológicas, y por lo tanto las propiedades mejoradas de selectividad y modulación del compuesto de la presente invención, no podrían de ninguna manera ser previstas a partir de las enseñanzas de estos documentos.

Como consecuencia de lo anterior, dado que la solicitud denegada sí se ajusta completamente a los requerimientos establecidos por la Decisión Andina 486, al negar el privilegio de patente ese Despacho claramente contraviene los Artículos 14 y 18 de dicha Decisión.

III. SOLICITUD

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y revocar la Resolución Número **9158** impugnada para conceder el privilegio de patente solicitado.

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue presentado junto con la Solicitud de patente el 30 de Septiembre de 2008.

V. ANEXOS

Anexo al presente recurso me permito presentar:

- i) Para la Solicitud original: "**POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO DERIVADOS DE OXADIAZOL**":
 - Copia de la página 19 correspondiente al Capítulo reivindicatorio actualmente presentado; y
 - Datos comparativos como se presentaron en mi memorial de Diciembre 4 de 2013.
- ii) Para la Solicitud Divisional A: "**POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO DERIVADOS DE OXADIAZOL**"
los anexos tal como fueron enumerados en el literal (2) del punto 1.

9

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

VI. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.co**

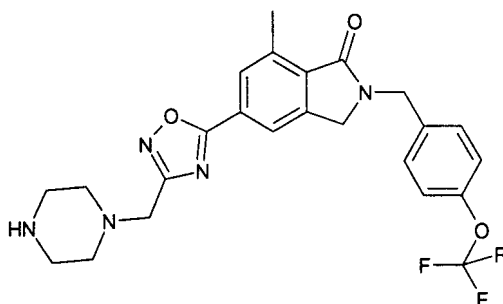
REIVINDICACIONES:

Abutalena AG

Exp. 09-177,153

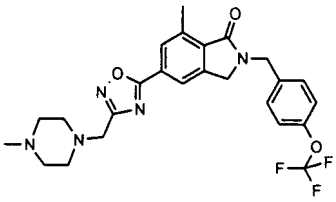
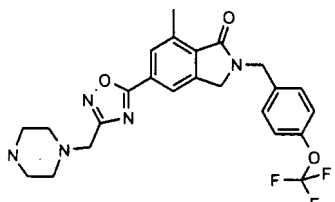
1. Un compuesto que es:

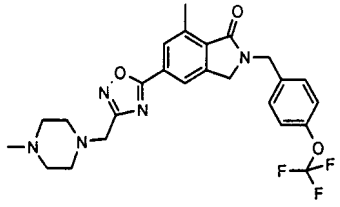
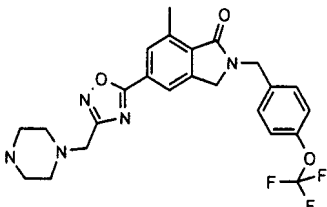
5 7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxi bencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o combinación de dicho compuesto o sal.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o combinación de acuerdo con la Reivindicación 1 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

	 Compuesto 12.2 de D1	 Compuesto de la Reivindicación 1
mGluR2 Hu GTPyS FW +veMod CR Promedio EC50 (nM)	429	243
mGluR2 Hu GTPyS FW +veMod CR Efecto superior promedio (%)	96	89
Peso molecular	501.5	487.5
mGluR5 FLIPR PM EC50	9.00E-06	3.00E-05
Solubilidad M	1.80E-05	7.30E-05
hERG Hu CHO IF EPhs CR Promedio IC50 (M)	7.20E-06	1.10E-05
Media Pgp A a B Papp	1	1.7
Relación de flujo Pgp	0.89	5.2
CYP3A4 Hu DBOMF Enz SP Conc (µM): 1 Inhibición media (%)	0	-3.5
CYP3A4 Hu DBOMF Enz SP Conc (µM): 10 Inhibición media (%)	4	3
CYP3A4 Hu BFC Enz SP Conc (µM): 1 Inhibición media (%)	29	9
CYP3A4 Hu BFC Enz SP Conc (µM): 10 Inhibición media (%)	58	41.5

	 Compuesto 12.2 de D1	 Compuesto de la Reivindicación 1
CYP2D6 Hu AMMC Enz SP Conc (μM): 1 Inhibición media (%)	-2	-2
CYP2D6 Hu AMMC Enz SP Conc (μM): 10 Inhibición media (%)	6	2.5
CYP1A2 Hu CEC Enz SP Conc (μM): 1 Inhibición media (%)	-2	-16.5
CYP1A2 Hu CEC Enz SP Conc (μM): 10 Inhibición media (%)	5	-13
CYP2C9 Hu OOMR Enz SP Conc (μM): 1 Inhibición media (%)	-36	-17
CYP2C9 Hu OOMR Enz SP Conc (μM): 10 Inhibición media (%)	37	35.5
CYP2C19 Hu CEC Enz SP Conc (μM): 1 Inhibición media (%)	16	11
CYP2C19 Hu CEC Enz SP Conc (μM): 10 Inhibición media (%)	59	63
Hu Mics CLint (μl/min/mg)	56	4.9
Rat Hep CLint (μl/min/1E6)	45.17	12.13
hERG IC50 (μM)	7.2	11
hERG Efecto (%)	91	83