

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-027152- -00011-0000

Fecha: 2010-02-08 16:12:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 26

Re: P1.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "POLIARILCARBOXAMIDAS ÚTILES COMO AGENTES REDUCTORES DE LÍPIDOS".-Clase C07D 211/34.-Expediente número 03-027.152.-

Yo, **ALICIA LLOREDA 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 **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V** - organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica, domiciliada en Beerse, Bélgica, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la **Resolución N° 51**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 7 de Enero de 2010 y notificada por Edicto fijado el 19 de Enero del mismo año, en cuanto hace a la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia.

I. FUNDAMENTO MI RECURSO EN LOS SIGUIENTES HECHOS Y ARGUMENTOS TÉCNICOS Y JURÍDICOS:

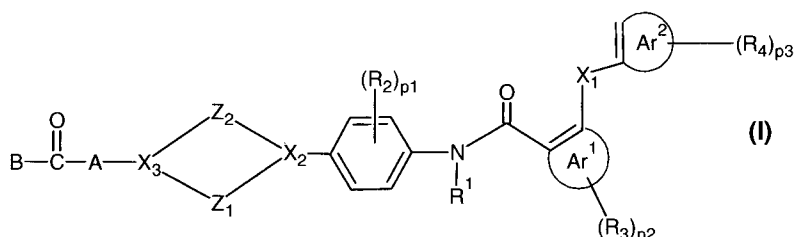
- (1) Por medio de la **Resolución N° 51** se ha negado el privilegio de patente solicitado para la invención de la referencia, con base en una alegada falta de Nivel Inventivo de la solicitud, teniendo en cuenta la existencia del documento **W00032582 (D1)**.
- (2) La lectura de la referida **Resolución N° 51** demuestra la equivocada interpretación del estado del arte que se ha dado por parte de este Despacho, así como la falta de consideración con respecto tanto del aporte que brinda la presente invención como de las características particulares que esta posee.
- (3) De la lectura de la Resolución impugnada, es igualmente claro que ese Despacho no repara en los argumentos esgrimidos en mi memorial de 16 de Julio de 2009, los cuales establecieron de forma incontrovertible el nivel inventivo de la solicitud denegada, por lo que afirma que *"para una persona normalmente versada en la materia era obvio incluir los sustituyentes A y B en la estructura de los compuestos de D1, con el fin de lograr compuestos inhibidores de apolipoproteína B, como los reivindicados"*.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención de ese Despacho a los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se puede afirmar sin lugar a dudas que la materia revelada en la invención denegada, es merecedora del privilegio de patente solicitado ya que, contrario a la posición de esa Oficina, dicha materia sí cumple con el

requisito de nivel inventivo tal como es exigido en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, como me permito demostrar a continuación.

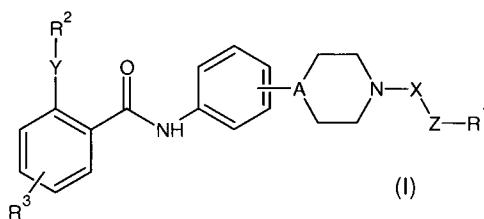
- (4) **La obtención de los compuestos de la invención no es obvia a partir de las enseñanzas de D1.**

En primer lugar, me permito señalar que la solicitud denegada se refiere específicamente a poliarilcarboxamidas de la fórmula general (I), las cuales poseen actividad inhibitoria frente a apolipoproteína B y concomitantemente actividad reductora de lípidos.



Fórmula (I) compuestos de la invención

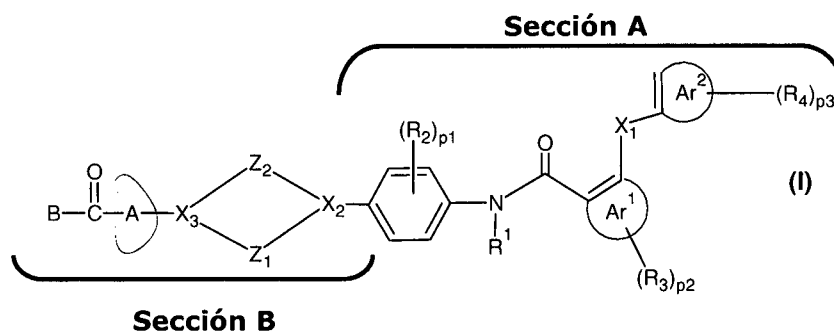
Por su parte, el documento D1 revela derivados de benzamida de la fórmula (I) los cuales presentan actividad como inhibidores de la secreción de apo-B .



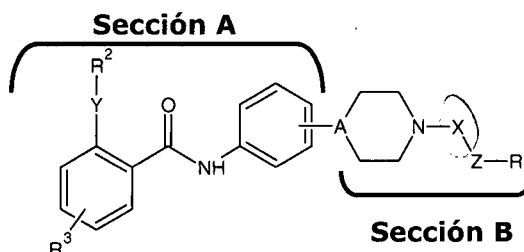
Fórmula (I) compuestos de D1

- ✓ { Si bien existe una alta similitud estructural entre los compuestos revelados en D1 y aquellos de la invención, no todas las características estructurales de los compuestos reclamados son consideradas en las enseñanzas de este documento. }
Adicionalmente, la fórmula (I) que agrupa a los compuestos enseñados en D1 es muy general, e incluye un gran número de sustituyentes que no son ilustrados por los ejemplos específicos revelados en las páginas 43 a 67 de dicho documento.

Con el fin de hacer la comparación estructural más sencilla, me permito referirme a las estructuras de los compuestos de D1 y de los compuestos de la invención como divididas en dos secciones, A y B como se ilustra en la siguiente figura:



Presente invención



Documento D1

De esta forma, la aquí denominada sección A corresponde a un anillo central de benzamida N-sustituido por otro anillo bencénico, mientras que la llamada sección B comprende el anillo de piperazina (o piperidina) y los grupos unidos a dicho anillo.

Ahora bien, las principales diferencias entre los compuestos de la invención y aquellos que hacen parte de las enseñanzas de D1 se encuentran en la mencionada sección B, específicamente en el átomo de carbono unido a la posición 4 del anillo de piperazina (o piperidina), correspondiente al sustituyente **A** en los compuestos de la invención y el sustituyente **X** en los compuesto de D1.

En este sentido el documento D1 define el sustituyente **X** brindando 6 posibilidades, las cuales incluyen alquileo, alquileo carbonil, oxo, alquilenoxi, alquilenocarboxi, y alquilenooxicarbonil opcionalmente sustituidos con un amplio número de grupos. Sin embargo, dichas definiciones no abarcan la posibilidad de que el grupo alquileo esté sustituido por un anillo aromático o heteroaromático.

Por su parte, dentro de los compuestos de la invención el sustituyente **A** se encuentra definido como: "un alcanodiilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre arilo ó heteroarilo; ó cuando X₃ es CH, A también puede representar un átomo de nitrógeno sustituido con fenilo", lo que implica que siempre el carbono metilénico unido al anillo de piperazina (o piperidina) está sustituido por un anillo aromático o heteroaromático.

En este hecho radica la principal diferencia entre los compuestos de D1 y los de la presente invención, teniendo dichos compuestos de la invención en la aquí denominada sección B siempre un grupo metileno unido a un anillo aromático o heteroaromático el cual no está presente en los compuestos de D1.

Sumado a lo anterior, en contraposición con lo afirmado en la Resolución impugnada, la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para luego de seleccionar específicamente ciertos significados de la fórmula (I) de D1 modificar los compuestos resultantes (de los cuales no se revelan datos de actividad biológica) introduciendo específicamente un grupo aromático o heteroaromático como sustituyente del grupo metileno unido al anillo de piperazina (o piperidina), máxime cuando ninguna enseñanza del estado del arte indica o sugiere una posible utilidad de dicha modificación.

En este sentido cabe aquí preguntarse, ¿por qué la persona versada en la materia no seleccionaría como punto de partida los compuestos de D1 sobre los cuales tiene información sobre su actividad biológica (aquellos que no poseen un grupo carbonilo en la aquí llamada sección B de la molécula)?

Ahora bien, aún cuando dicha persona versada en la materia seleccionara específicamente aquellos compuestos de D1 que son estructuralmente similares a los de la presente invención, ¿por qué los modificaría de forma particular en la llamada sección B de la estructura y no en otra parte de esta?, ¿por qué no realizar las modificaciones en la aquí denominada sección A de la estructura?

Sumado a lo anterior, aún si la persona versada en la materia decidiera realizar la modificación específicamente en la denominada sección B de la molécula, ¿por qué introducir sobre el grupo metileno un sustituyente voluminoso y con alta densidad electrónica como es un anillo aromático o heteroaromático? ¿Por qué no introducir otro tipo de sustituyentes?

En este sentido me permito resaltar que no existe ninguna indicación dentro de D1 que conduzca a la persona versada en la materia a tomar una u otra decisión de las mencionadas anteriormente, toda vez que dicho documento no considera de ninguna manera la posible utilidad de dichas selección y modificación de los compuestos allí revelados.

Dentro de este contexto me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente¹:

"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.

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

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."

De esta forma, la selección específica de ciertos significados de la fórmula (I) de D1 no "salta a la vista de manera clara y directa" a partir de las enseñanzas de dicho documento, máxime cuando los datos de actividad biológica son presentados para compuestos que no poseen todas estas características estructurales. Así mismo, la modificación de la molécula resultante específicamente introduciendo un grupo aromático o heteroaromático en una parte particular de la molécula no se encuentra de manera clara a la vista en dicho documento, toda vez que esta modificación no es sugerida de ninguna manera en D1, y mucho menos su posible utilidad en la actividad del compuesto.

✓ Consecuentemente, la obtención de los compuestos de la invención no es de ninguna manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas de D1.

- (5) **Cambios estructurales pequeños pueden tener una influencia significativa en la actividad biológica de un compuesto, influencia que no puede de ninguna manera ser predicha por la persona versada en la materia.**

Por otro lado, dentro del campo técnico de la invención es un hecho ampliamente conocido que las modificaciones estructurales sobre una molécula pueden llegar a tener repercusiones importantes en la actividad biológica del compuesto resultante, y que no existe ninguna manera de predecir cuál será la influencia de una modificación particular.

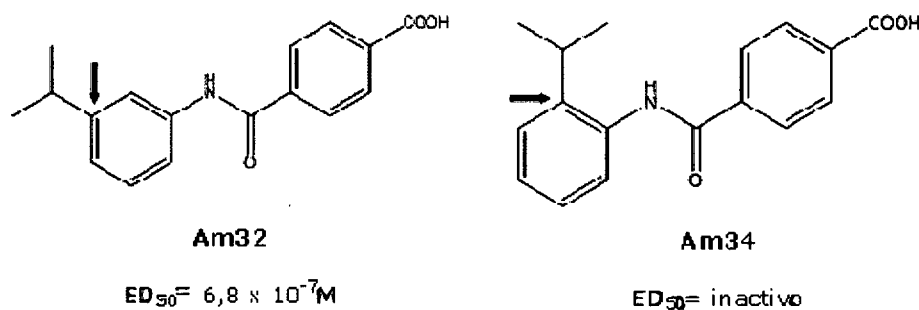
Este comportamiento es debido a que las interacciones de un compuesto con su molécula biológica objetivo pueden deberse a diferentes tipos de fuerzas intermoleculares como atracciones electrostáticas, atracciones dipolo-dipolo, fuerzas de van der Waals, y puentes de hidrógeno, entre otras.

Consecuentemente, dado que cualquier cambio estructural en la molécula puede llegar a afectar alguna de estas interacciones, no puede de ninguna manera considerarse como "evidente" una modificación estructural que no está sugerida en el estado del arte, toda vez que no se tiene certeza de cual será el efecto real de dicha modificación. Por lo tanto, desarrollar un nuevo medicamento a partir de lo existente es un proceso delicado tal como lo señala la farmacia Remington, una publicación ampliamente empleada dentro de este campo técnico²: *"Se debe reconocer que un número de factores pueden afectar la interacción de un medicamento con un receptor, incluyendo distancias interatómicas, forma, tamaño, configuración absoluta, rigidez, flexibilidad, y distribución*

² Gennaro, A Editor "Remington: The Science and practice of Pharmacy" 20th edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000. Pág. 464.

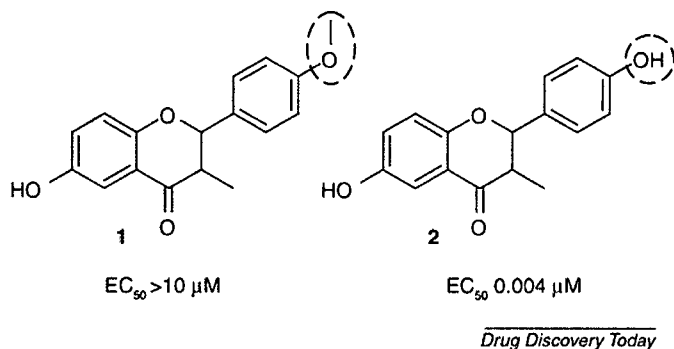
de carga. Algunos o todos de estos factores juegan una parte en la consideración del diseño de un medicamento. Normalmente para empezar el proceso de diseño de medicamentos al nivel de receptores o enzimas, las variables tales como absorción, transporte, metabolismo y excreción son descartados temporalmente con el fin de optimizar la afinidad y la potencia. Sin importar como el químico médico escoja modificar la estructura, el proceso de desarrollar un medicamento es muy complejo..."

Tan es así, que el solo cambio de posición de un sustituyente puede traducirse en la completa inactivación del compuesto. Como ilustración de este hecho me permito referirme a algunas benzamidas que han sido evaluadas en su actividad retinoide, las cuales se muestran en la siguiente figura³.



Dentro de los mencionados estudios se ha encontrado que en algunos casos la posición del grupo isopropilo sobre el anillo directamente unido al nitrógeno de la benzamida es fundamental para la modulación de la diferenciación y proliferación celular, teniendo el compuesto una buena actividad si dicho grupo se encuentra en posición meta con respecto a la amida, pero siendo completamente inactivo si se encuentra en posición orto a dicha amida.

Así mismo, el cambio de un grupo pequeño de la molécula por otro puede llegar a disminuir la actividad o eliminarla completamente, por ejemplo, en compuestos que son agonistas del receptor de estrógeno ($Er\alpha$), como los de la siguiente figura, es de fundamental importancia el grupo unido al oxígeno de la posición 4 del anillo bencénico, si este grupo es un metilo el compuesto tiene una baja actividad, mientras que si dicho oxígeno se une a un átomo de hidrógeno el compuesto es un agonista de $Er\alpha$ altamente potente.⁴



³ Hiroyuki Kagechika, et al *J. Med. Chem.* 1988, 31, 2182-2192

⁴ Hongyu Zhao, *Drug Discovery Today*, Volume 12, Numbers 3/4, February 2007, 149-155

Adicional a lo anterior, me permito resaltar que el hecho que las modificaciones estructurales pueden tener un efecto significativo e impredecible sobre la actividad de los compuestos es tan ampliamente reconocido dentro del campo técnico de la invención que incluso la Junta de Apelaciones de la Oficina Europea de Patentes se ha pronunciado sobre este tema⁵:

*"En tal situación, y tomando en consideración que, **de acuerdo con el conocimiento de la Junta, incluso diferencias estructurales minúsculas pueden tener un fuerte impacto en las propiedades biológicas o farmacológicas de compuestos químicos**, la Junta encuentra que el Nivel Inventivo no puede ser negado para los compuestos químicos de la presente reivindicación 1 solamente con base en una alegada similitud estructural con los compuestos conocidos del documento (A)".* (Resaltado fuera de texto).

Vale la pena en este punto resaltar que una modificación particular que afecta significativamente la actividad un compuesto dirigido a una molécula biológica objetivo determinada (aumentando o disminuyendo su actividad) puede tener una influencia pequeña o insignificante en la actividad de otro compuesto cuya molécula biológica objetivo sea distinta, toda vez que la manera de interactuar del mencionado compuesto con dicha segunda molécula biológica objetivo podría ser diferente o darse a través de otra sección de su estructura.

Dentro de este marco de ideas es evidente que, para el caso que nos compete, la persona versada en la materia a la luz de las enseñanzas de D1 no tendría ninguna motivación para realizar un cambio estructural significativo, como es la introducción de un grupo aromático o heteroaromático en una posición particular de la molécula, toda vez que no podría de ninguna manera predecir cual sería el efecto que dicho cambio tendría sobre la actividad biológica del compuesto.

√ (6) **Los compuestos de la invención tienen una actividad mejorada frente a Apo-B y MTP.**

Por otro lado, en la impugnada [Resolución N° 51 ese Despacho no reconoce la
√ mejorada actividad que poseen los compuestos de la invención con respecto a aquellos
revelados en D1] afirmando que "los datos de la descripción (folios 158-163 págs. 112-117), muestran que los compuestos reclamados no tienen una eficiencia mejorada, dado que los valores de IC50 que presentan dichos compuestos, están entre 3000nM y 1,84nM, siendo mayores que los compuestos de D1, los cuales tienen valores de IC50 entre 10nM y 20nM (ejemplos 1, 3, 63, 4, 62, 6, 64, 5, folios 255-256, págs. 67-68)".

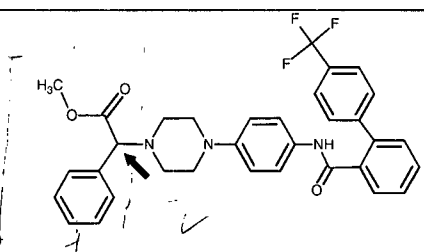
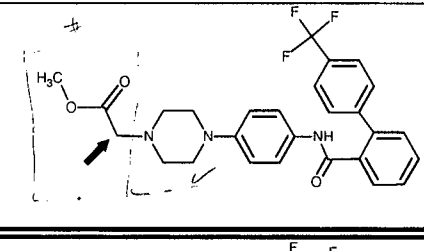
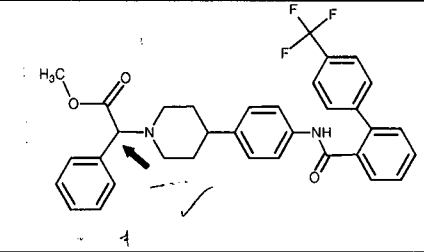
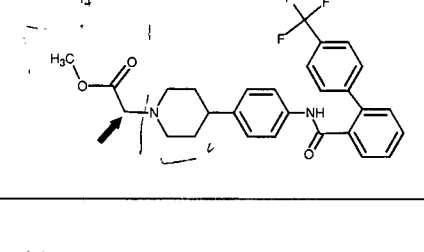
Esta afirmación claramente muestra que ese Despacho primero, no realiza un análisis totalmente adecuado de los valores reportados en ambos documentos, y segundo [no
√ toma en consideración los datos comparativos presentados en mi citado memorial de 16

⁵ Boards of Appeal of The European Patent Office, decision of 6 June 1994, Case Number: T 0852/91 - 3.3.1

LLOREDA & CIA. S. A.

de Julio de 2009, los cuales demuestran de forma incontrovertible la superioridad de los compuestos de la invención.

Dichos datos comparativos (que me permito presentar nuevamente en la siguiente tabla) muestran dos realizaciones preferidas de la invención y dos compuestos cubiertos por el alcance de D1. Estos últimos se diferencian de aquellos reclamados en la presente solicitud únicamente en la ausencia del grupo fenilo que corresponde al sustituyente sobre el grupo A de la fórmula (I) de los compuestos de la invención.

Compuesto	Estructura	apoB		MTP	
		pIC ₅₀	IC ₅₀	pIC ₅₀	IC ₅₀
(40) de la presente invención		7.6 ✓ Folio 159	25 nM Meyr ✓	8.3 ✓ Folio 163	5 nM Meyr ✓
(A) del documento D1		6.2	630 nM	7.4	40 nM
(41) de la presente invención		7.7 ✓ Folio 159	20 nM Meyr ✓	8.1 ✓ Folio 163	7.9 nM Meyr ✓
(B) del documento D1		< 5.5	> 3200 nM	< 7.0	> 100 nM

En la tabla anterior, se resumen entonces los resultados obtenidos de la evaluación de estos compuestos de acuerdo con los procedimientos revelados en las páginas 112 y 1116 de la descripción de la presente solicitud, obteniéndose valores de actividad muy superiores para los compuestos de la invención, siendo estos desde 10 hasta 100 veces más potentes que aquellos estructuralmente similares cubiertos por el alcance de D1.

En relación con lo anterior me permito resaltar que **este se constituye en un hecho sorprendente, toda vez que la persona versada en la materia no podría de ninguna manera prever que al modificar específicamente la aquí denominada sección B de la molécula introduciendo un grupo mucho más voluminoso y apolar como es un anillo aromático o heteroaromático, no solo no se afectaría la actividad biológica del compuestos frente a la inhibición de apoB, sino que al contrario, aumentaría significativamente dicha actividad.**

En este punto vale la pena resaltar que, como se mencionó anteriormente, la comparación realizada por ese Despacho con respecto a los valores de IC₅₀ incluidos dentro de la descripción de la solicitud en estudio con respecto a aquellos reportados en las páginas 67 y 68 de D1 **no es del todo acertada**. En primer lugar, como ya ha sido discutido en este mismo memorial, los compuestos evaluados en el documento D1 no son los más cercanos estructuralmente a aquellos de la presente invención, toda vez que no poseen un grupo carbonilo en la aquí denominada sección B de la molécula. Por otro lado, y más importante aún, si bien tanto los valores enseñados en D1 como aquellos consignados en la descripción de la presente solicitud corresponden a la evaluación de la inhibición de apo-B, los métodos de determinación son distintos en cada caso.

Así, en la presente invención se realiza el cultivo de células de hepatocitos HepG2 en un medio específico, que es cambiado luego del 70% de confluencia, incluyendo el compuesto a ser probado, centrifugado a las 24 horas de incubación, y el sobrenadante tratado con anticuerpos anti-apoB de oveja. Posteriormente, luego de 24h de reacción a 8°C el sistema es tratado con anticuerpos de conejo anti-oveja para precipitar el complejo inmune. Este precipitado se peletiza, se lava y se determina su radiactividad con un contador de centelleo (página 112, descripción de la solicitud denegada).

Por su parte, el análisis realizado en D1 emplea hepatocitos humanos incubados en un medio RPMI, que son tratados con los compuestos disueltos en DMSO, cuantificando la producción de apoB-100 y apoA-1 radiomarcados en el sobrenadante usando SDS PAGE y exponiendo los geles sobre pantallas de escáner de isótopos radioactivos (página 67, líneas 15 a 25, D1).

Como es evidente, el procedimiento realizado para el determinación de la actividad de los compuestos revelados en D1 no emplea anticuerpos anti apo-B ni la precipitación del complejo inmune, como sí lo hace el método empleado dentro de la presente invención.

Dentro de este contexto me permito señalar que la persona versada en la materia reconocería que aún cuando se mida la misma propiedad al ser empleadas dos metodologías distintas los valores resultantes no pueden ser comparados directamente sin que exista un estudio previo que demuestre que dichos resultados son equiparables. Por lo tanto, la mencionada persona versada en la materia preferiría realizar dicha comparación cuando los valores son obtenidos por las mismas metodologías, preferiblemente de forma simultánea.

Por lo tanto, los valores proporcionados por el solicitante en mi citado memorial de 16 de Julio de 2009, reflejan de manera más precisa el comportamiento real de los compuestos de la invención comparados con aquellos estructuralmente similares de D1, toda vez que se están evaluando ambos grupos de compuestos exactamente en las mismas condiciones experimentales.

Consecuentemente, los mencionados datos de actividad biológica expuestos anteriormente se constituyen en una prueba irrefutable de la superioridad de los compuestos de la invención con respecto a aquellos que hacen parte del estado del arte más cercano.

(7) **El proceso para obtener un compuesto que no ha sido revelado en el estado del arte es inventivo.**

Finalmente, la impugnada Resolución afirma que las reivindicaciones 6 a 13 de la solicitud denegada no poseen nivel inventivo toda vez que están dirigidas a procesos para obtener compuestos de la fórmula (I), que de acuerdo al análisis realizado por ese Despacho *"están sugeridos por los procedimientos divulgados en D1, ya que como se puede observar en las reacciones que los caracterizan, son similares a las conocidas en el documento citado (folio 204, pág. 23, renglones 4-25 y folio 205 pág. 24, renglones 1-17). Adicionalmente, los procesos reivindicados no muestran ninguna ventaja sobre los ya divulgados"*.

Sobre este particular me permito señalar que la persona versada en la materia, a la cual va dirigida la presente solicitud, reconocería que la síntesis de un compuesto que es nuevo no puede ser de ninguna manera obvia a partir de las enseñanzas del estado del arte o de sus conocimientos básicos, toda vez que no existe certeza sobre la utilidad de ninguna metodología para la obtención de dicho compuesto.

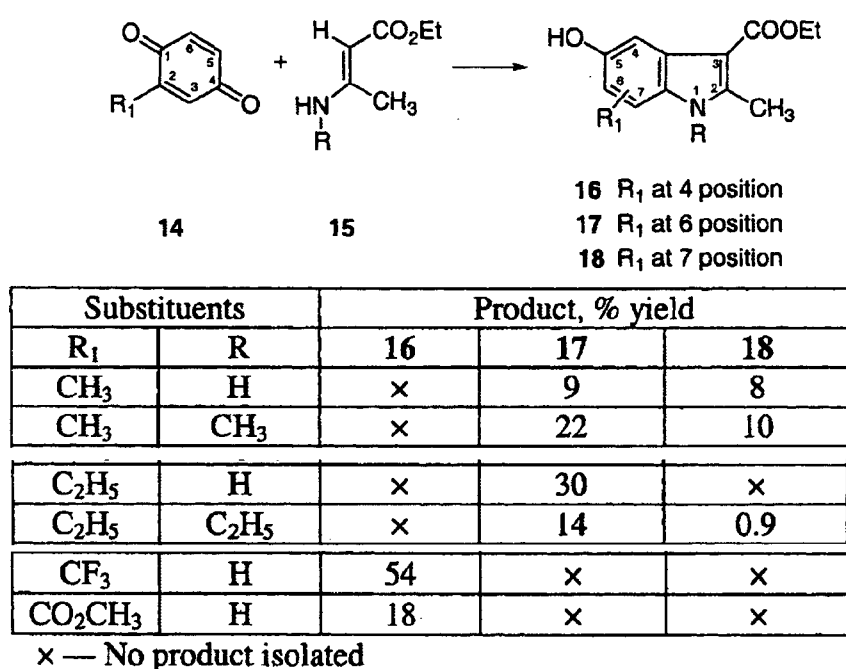
Es decir, **si un compuesto es nuevo significa que nunca ha sido sintetizado antes, por lo que cualquier ruta de síntesis existente en el estado del arte podrá ser una alternativa, pero no "salta a la vista de forma evidente" que sea dicha ruta de síntesis y no otra la que brinde mejores resultados para la obtención del mencionado compuesto nuevo.**

Ahora bien, en el caso que nos compete, a partir de una vista detallada de la estructura de los compuestos reclamados para la persona versada en la materia sería evidente que existiría más de una ruta teórica de síntesis para obtener dichos compuestos, no solo aquellas que son reivindicadas por la solicitud denegada. Sin embargo, dicha persona versada en la materia igualmente estaría conciente de que aún cuando alguna reacción se haya reportado como posible para otras estructuras no necesariamente conducirá al compuesto deseado como producto mayoritario.

En este sentido me permito resaltar que el experto en síntesis orgánica sabe que si se parte de una ruta de síntesis conocida, al realizar variaciones mínimas en los compuestos de partida de dicha ruta de síntesis es muy posible que la reacción conduzca

efectivamente a un análogo del producto revelado como obtenido en el estado del arte. Sin embargo, si las diferencias estructurales entre el producto reportado y el que se desea obtener son muy significativas no se tiene ninguna certeza con respecto a que la misma ruta de síntesis conducirá satisfactoriamente a la obtención del compuesto deseado.

Para ilustrar este hecho me permito referirme a la síntesis de indoles de Nenitzescu, en la cual a partir de una quinona y una enamina se obtiene un hidroxindol, el cual, dependiendo de la naturaleza del sustituyente sobre la posición 2 de la quinona (14 en la siguiente figura), corresponderá preferiblemente a un cierto isómero según la posición del grupo R¹ en el anillo (es decir el sustituyente R¹ en la posición 4, 6 o 7 del hidroxindol)⁶.



Así, si el sustituyente R¹ es un grupo metilo se obtendrá muy bajo porcentaje de rendimiento y el producto preferiblemente tendrá este grupo metilo en las posiciones 6 y 7 del anillo de indol. Por su parte, si simultáneamente se sustituye el nitrógeno de la enamina con un grupo metilo, el rendimiento de la reacción se aumenta, manteniéndose siempre el grupo R¹ en las posiciones 6 y 7 de dicho anillo de indol.

Por otro lado, si se realiza un ligero cambio en el sustituyente R¹, siendo ahora etilo, se aumenta el rendimiento de la reacción y el único producto obtenido es el anillo de indol sustituido en la posición 6 con dicho grupo etilo. Ahora bien, si el sustituyente R¹ es un grupo más polar como el CF₃ la reacción conducirá exclusivamente a la obtención del indol sustituido en la posición 4 con dicho grupo trifluorometilo. Igual comportamiento (aunque con menor rendimiento total de la reacción) se observa si el sustituyente R¹ corresponde a un grupo CO₂CH₃.

⁶ Li, Jie-Jack, Editor, "Name Reactions in Heterocyclic Chemistry" John Wiley & Sons, Inc., USA, 2005, página 147.

LLORED & CIA. S. A.

Consecuentemente, si la persona versada en la materia sólo tuviera conocimiento que la síntesis de Nenitzescu brinda un rendimiento del 30% de un hidroxil indol sustituido en la posición 6 como único producto cuando R^1 es un grupo etilo, e intentara obtener dicho isómero en la posición 6 pero siendo R^1 un grupo polar como CF_3 , claramente no obtendría el compuesto deseado, sino solamente el isómero donde R^1 se encuentra en la posición 4.

En este sentido me permito resaltar que la persona versada en la materia estaría conciente del hecho que este comportamiento no es predecible y que dependerá tanto de las reacciones particulares y su mecanismo como de los reactivos y medios de reacción involucrados en el proceso.

Dentro de este marco de ideas es claro que a pesar de la cercanía estructural entre los compuestos revelados en D1 y aquellos que son objeto de la presente invención, a partir de las enseñanzas de D1 la persona versada en la materia no podría prever que ciertas de las reacciones empleadas en D1 efectivamente conducirían a obtener los compuestos reclamados por la solicitud denegada, máxime cuando la principal diferencia entre dichos compuestos de la invención y los de D1 es la presencia de un grupo voluminoso y con una alta densidad electrónica como es un grupo arilo o heteroarilo.

Por lo tanto, no existe ninguna manera en la cual una persona versada en la materia pudiera tener "*certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar*" de que las metodologías de síntesis expuestas en el arte previo efectivamente conducirían a obtener los compuestos reclamados por la presente invención.

Adicionalmente, en relación con lo anterior la impugnada **Resolución Nº 51** asegura que los procesos reivindicados "*no muestran ninguna ventaja sobre los ya divulgados*", afirmación que muestra que ese Despacho no toma en consideración que la es la obtención de un compuesto nuevo *per se* la ventaja que ofrecen dichos procesos, toda vez que al no haber sido nunca antes sintetizados no se tiene certeza de la manera en que dicha síntesis puede ser realizada y es un aporte significativo al estado de la técnica revelar un proceso que conduzca efectivamente a la obtención de dichos compuestos nuevos.

II. CONCLUSIÓN:

Por último, me permito señalar a ese Despacho que los hechos discutidos anteriormente en este escrito han establecido de forma incontrovertible que la presente solicitud sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo requerido por el Artículo 18 de la Decisión Andina 486, toda vez que *las enseñanzas del arte previo no brindan los elementos suficientes para obtener de manera evidente las poliarilcarboxamidas objeto de dicha solicitud, la cuales de forma sorprendente poseen una actividad mejorada frente a apo-B y MTP.*

En primera instancia, la persona versada en la materia no podría obtener de forma obvia los compuestos de la invención denegada a partir de las enseñanzas de D1, toda vez que dicho documento revela de forma muy general un gran número de sustituyentes, y la selección específica que requeriría realizar para obtener moléculas muy cercanas a las que hacen parte de dicha presente invención está ilustrada sólo por 10 de los 88 ejemplos revelados en D1 y no se indica la actividad biológica de dichas moléculas en particular. Así mismo, la modificación posterior que sería necesaria realizar sobre las mencionadas moléculas estructuralmente cercanas a las de la invención no está de ninguna forma sugerida o indicada dentro de las enseñanzas de D1.

Por otro lado, dicha persona versada en la materia estaría conciente de que cambios estructurales pequeños pueden llegar a tener influencia significativa dentro de la actividad de un compuesto, influencia que no es de ninguna manera predecible, por lo que no tendría ninguna motivación para modificar específicamente una sección de las moléculas reveladas en D1 introduciendo un grupo voluminoso y de alta densidad electrónica como es un anillo aromático o heteroaromático.

Adicionalmente, los compuestos que son objeto de la presente solicitud claramente poseen una mejorada actividad con respecto a sus análogos cubiertos por el alcance de D1, siendo dicha actividad de 10 a 1000 veces mayor para los compuestos de la invención.

Así mismo, los procesos de síntesis reclamados en las reivindicaciones 6 a 13 no pueden ser de ninguna manera considerados como obvios, toda vez que dichos procesos conducen a la obtención de compuestos que nunca antes habían sido sintetizados, y por lo tanto no se podría tener certeza de la mejor ruta de síntesis para obtenerlos.

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 impugnada para conceder el privilegio de patente solicitado.

IV. **ANEXOS:**

Anexo me permito presentar los siguientes documentos:

- (i) Copia de Boards of Appeal of The European Patent Office, desicion of 6 June 1994, Case Number: T 0852/91 - 3.3.1; y
- (ii) Copia de la portada y la página 147 del documento: Li, Jie-Jack, Editor, "Name Reactions in Heterocyclic Chemistry" John Wiley & Sons, Inc., USA, 2005.

V. **PODER:**

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 mi memorial de Octubre 22 de 2004.

LLOREDA & CIA. S. A.

VI. DOMICILIO:

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

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.125

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: 565073 y tarjeta
profesional de abogado No. 5772 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 38)

Bogotá D.C., 4 FEB. 2010

ALICIA LLOREDA RICAURTE COMPARECIENTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

REFERENCIA:	
Radicación No.	03-427152
Trámite	011
Evento	379
Actuación	412
Oficio No.	
Folios	003

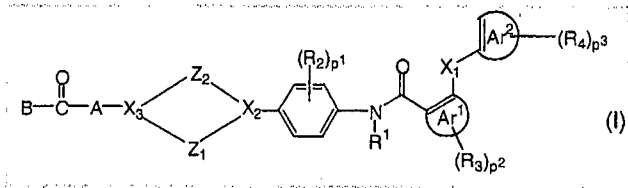
TÍTULO: poliarilcarboxamidas útiles como agentes reductores de lípidos (1).

Atendiendo al Recurso de Reposición interpuesto, primero se hacen las siguientes consideraciones:

Los documentos que se tienen en cuenta en el estudio son: el capítulo descriptivo de los folios 45-163 y 239-241, el capítulo reivindicatorio del folio 277-286, la resolución de negación en los folios 295-305 y las observaciones del recurrente en los folios 306-313.

El problema técnico planteado en la solicitud está relacionado con la necesidad de obtener nuevos compuestos poliarilcarboxamidas como inhibidores de MTP (proteína de transferencia de triglicéridos microsómica) para inhibir así la secreción de Apo-B (apolipoproteína B) para disminuir los niveles de lípidos; de forma que tales compuestos sean útiles en el tratamiento de condiciones como aterosclerosis, pancreatitis, obesidad, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y diabetes tipo 2 (folios 47-51; pág. 1-5).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto derivado de poliarilcarboxamida de formula (I), sus métodos de preparación y composiciones farmacéuticas que lo contienen.



Segundo, atendiendo los argumentos del recurrente se encuentra que:

El recurrente considera que la obtención de los compuestos de la invención no es obvia a partir de las enseñanzas de D1, porque *"si bien existe una alta similitud estructural entre los compuestos revelados en D1 y aquellos de la invención, no todas las características estructurales de los compuestos reclamados son consideradas en las enseñanzas de este documento"* (folio

306; pág. 2 de recurso), ya que encuentra que la solicitud se diferencia de D1 en el sustituyente A (un alcanodiiloC₁₋₆ sustituido por 1-2 de arilo o heteroarilo) correspondiente al sustituyente X (un alquileo, entre otros) en D1 (folio 307; pág. 3 de recurso).

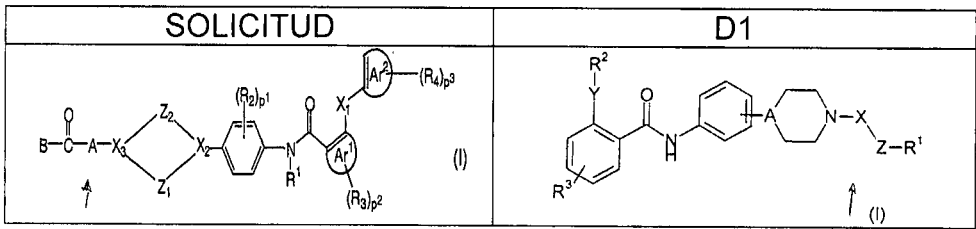
Adicionalmente, señala que “los compuestos de la invención tienen una actividad mejorada frente a Apo-B y MTP”, pero, “que en la resolución N° 51 no se reconoció la mejor actividad que poseen los compuestos de la invención con respecto a aquellos revelados en D1”, ya que no se tomaron en consideración los datos presentados en el memorial del 9 de julio de 2009; datos que vuelve a presentar y que muestran la comparación de dos compuestos preferidos de la invención con dos compuestos cubiertos por el alcance de D1, donde encuentra que los compuestos de la solicitud son mas potentes que los de D1 (folios 309-310; pág. 8-9 de recurso).

Y concluye, que en consecuencia “las enseñanzas del arte previo no brindan elementos suficientes para obtener de manera evidente las poliarilcarboxamidas objeto de la solicitud, las cuales de forma sorprendente poseen una actividad mejorada frente a Apo-B y MTP” (folios 312; pág. 13 de recurso).

Así, “la persona medianamente versada en la materia no podría obtener de forma obvia los compuestos de la invención denegada a partir de las enseñanzas de D1”, ya que “la modificación posterior que sería necesaria realizar sobre las moléculas estructuralmente cercanas a la invención no está de ninguna manera sugerida o indicada dentro de las enseñanzas de D1” (folio 312; pág. 7 de recurso).

Esta Oficina, al revisar y analizar las anteriores observaciones del recurrente, encuentra:

- Que el estado de la técnica mas cercano D1, divulga un compuesto derivado de formula (I) inhibidor de la secreción de Apo-B, que al disminuir los niveles de lípidos es útil en el tratamiento de condiciones como aterosclerosis, pancreatitis, obesidad, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y diabetes mellitus no insulino dependiente.
- Que en efecto la diferencia técnica esencial de la solicitud con D1 es la variable A: alcanodiiloC₁₋₆ sustituido con arilo o heteroarilo, ya que en la misma posición en D1 está X: alquileoC₁₋₆.



- Que no se encuentran indicaciones en D1 que permitan llevar al experto en la materia a considerar que al incluir un alcanodiiloC₁₋₆ sustituido con arilo o heteroarilo en vez del alquileoC₁₋₆ en la variable X del compuesto de D1, se logre mejorar la potencia de tal compuesto del estado de la técnica, tal como se muestra en la solicitud, donde se observa que se

requieren concentraciones más pequeñas (IC₅₀) de compuestos de la solicitud, para la inhibición de MTP y para la inhibición de secreción de Apo-B, que con compuestos de D1 (folio 310; pág. 9 de recurso).

Por consiguiente, dado que la diferencia (variable A) del compuesto de formula (I) de la solicitud respecto al compuesto de D1, no es tampoco indicada en D1, y teniendo en cuenta que tal diferencia permite que el compuesto de la solicitud tenga mayor potencia en la actividad inhibitoria de MTP y en la inhibitoria de secreción de Apo-B, se encuentra que la materia reclamada tiene nivel inventivo.

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda revocar la decisión de negación para el objeto solicitado proferido en la resolución de negación N° 51 y en su lugar conceder el privilegio para las reivindicaciones 1-17 (folios 277-286).

Igualmente, dada la materia a conceder se sugiere como título: “Compuestos poliarilcarboxamidas derivados de N-fenilbenzamida como inhibidores de MTP y Apo-B, sus métodos de preparación y composiciones farmacéuticas que lo contienen, útiles en la disminución de los niveles de lípidos”.

Bogotá, D. C.,

CONCEPTO TÉCNICO 1651	DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)	EXAMINADOR TÉCNICO 202079
-----------------------------	---	---------------------------------