

Señor  
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-038137-00011-3680

Fecha: 2010-07-28 16:50:18 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR  
Tel: 11 PATEN/CIYII Eve: 379 FASENACIONALI  
Adj: 412 REPOSRECHLEU Folios: 11

Re: P1.-**SANOFI-AVENTIS**.-Solicitud de Patente de Invención Fase Nacional  
PCT para "**NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA 1,2,3 SUSTITUIDA,**  
**INHIBIDORES DE LOS FGFS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION**  
**Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**".-  
CLASE C07D 471/04.-Expediente número 04-098.197.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor de edad, vecina de ésta ciudad, abogada titulada e identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad **SANOFI-AVENTIS**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia, y domiciliada en París, Francia, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **32787**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio, el 25 de Junio de 2010 y notificada por Edicto fijado el 7 de Julio de 2010, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la invención contenida en el expediente de la referencia.

### **I. FUNDAMENTOS DE HECHO**

(1) El 1 de Octubre de 2004 se presentó ante la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio (en adelante **SIC**), una solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) para "**NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA 1,2,3 SUSTITUIDA, INHIBIDORES DE LOS FGFS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**", a nombre de **SANOFI-SYNTHELABO**, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia y domiciliada en París, Francia.

(2) La solicitud mencionada fue admitida a trámite por este Despacho en vista del cumplimiento de los requisitos establecidos en la ley, siéndole otorgado el número de radicación **04-098.197**.

(3) El 8 de Octubre de 2004, la **SIC** emitió un requerimiento formal mediante el cual solicitó la presentación del poder a mi otorgado, junto con los documentos acreditando la existencia y representación legal de mi representada y el documento que acreditaba la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante. Posteriormente,

436

mediante memorial de fecha 2 de Diciembre de 2004, solicité un plazo de dos meses para dar respuesta al mencionado requerimiento.

(4) Mediante memorial de fecha 29 de Diciembre de 2004, se dio respuesta al requerimiento formal antes referido, mediante la presentación del documento de poder y de cesión de derechos solicitados, debidamente legalizados. Así mismo, se registró el cambio de nombre del solicitante, presentando todos los documentos necesarios para tales efectos, quedando ahora para todos los efectos como solicitante la sociedad **SANOFI-AVENTIS**.

(5) En vista del debido cumplimiento de los requisitos formales, el extracto de la solicitud de la referencia apareció publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 563 de fecha 28 de Abril de 2006, surgiendo para el solicitante la carga de solicitar la realización del examen de patentabilidad de la invención cuya protección se pretende, así como la de pagar la correspondiente tasa administrativa. El solicitante, estando dentro del término previsto, mediante memorial de fecha 30 de Agosto de 2006 solicitó dicho examen, adjuntando el recibo de pago que acreditaba la cancelación de la tasa administrativa mencionada.

(6) Posteriormente y en virtud del Artículo 45 de la Decisión Andina 486 de 2000, la SIC expidió el Concepto Técnico No. 372, notificado por fijación en lista de 29 de Febrero de 2008, mediante el cuál le fueron notificadas al solicitante las objeciones formuladas por ese Despacho respecto del cumplimiento del requisito Nivel Inventivo<sup>1</sup> con base en las enseñanzas del documento EP0097636 (D1) y la inclusión de reivindicaciones relativas a usos o segundos usos<sup>2</sup>.

(7) El solicitante dio respuesta oportuna al requerimiento realizado bajo el Artículo 45 de la Decisión Andina 486 el día 30 de Mayo de 2008, refiriéndose a cada una de las objeciones expuestas por ese Despacho en su Concepto Técnico No. 372 respecto de la falta de Nivel Inventivo de la solicitud y la inclusión de reivindicaciones relativas a usos o segundos usos.

(8) No obstante lo anterior, y nuevamente en virtud del Artículo 45 de la Decisión Andina 486 de 2000, el día 31 de Julio de 2009, la SIC expidió el Concepto Técnico No. 1376, mediante el cuál le fueron notificadas al solicitante nuevas objeciones formuladas por ese Despacho respecto del cumplimiento del requisito de Nivel Inventivo, con base en las enseñanzas de los documentos FR2341578 (D3) y GB2064536 (D4), siendo estas dos referencias diferentes a los documentos previamente señalados en el concepto técnico 372.

<sup>1</sup> Decisión Andina 486 de 2000, Artículo 18.

<sup>2</sup> Decisión Andina 486 de 2000, Artículo 14 y 21.

(9) El solicitante dio respuesta oportuna al segundo requerimiento realizado bajo el Artículo 45 de la Decisión Andina 486 el día 22 de Octubre de 2009, refiriéndose a cada una de las objeciones expuestas por ese Despacho en su Concepto Técnico No. 1376 respecto de la falta de Nivel Inventivo de la solicitud bajo estudio.

(10) No obstante lo anterior, la SIC expidió la Resolución Número **32787**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 25 de Junio de 2010 y notificada por Edicto fijado el 7 de Julio de 2010, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la invención contenida en el expediente de la referencia, aduciendo el incumplimiento del requisito de Nivel Inventivo, en vista de las enseñanzas de los documentos FR2341578 (D1 antes citado como D3) y GB2064536 (D2 antes citado como D4).

Son los hechos aquí enunciados los que dan lugar al presente recurso de reposición, sustentado en los siguientes:

## **II. FUNDAMENTOS DE DERECHO**

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que la expedición y el contenido de la Resolución Número **32787** se constituye en una clara violación del Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, toda vez que desconoce el efectivo cumplimiento del requisito de Nivel Inventivo para la invención contenida en el expediente de la referencia, cuya protección se pretende en los términos de la mencionada Decisión 486 de 2000, tal y como se demostrará a continuación:

### **Desconocimiento del Nivel Inventivo del objeto reclamado en las Reivindicaciones 1 a 11 de la solicitud y violación del Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000:**

A partir de la lectura de las afirmaciones proporcionadas en la Resolución impugnada Número **32787** como fundamento para sustentar la alegada falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 11 de la solicitud estudiada, dirigida a proteger novedosos compuestos químicos derivados de indolizina que presentan potentes e inesperadas propiedades como inhibidores de los Factores de Crecimiento de Fibroblastos (FGFs), así como el procedimiento para la preparación de tales sustancias y las composiciones farmacéuticas que las contienen, me permito manifestar a ese Despacho que es claro que el Examinador Técnico de Patentes no consideró en forma objetiva los argumentos proporcionados por el solicitante en sus memoriales de 30 de Mayo de 2008 y de 22 de Octubre de 2009, mediante los cuales se demostró en forma contundente a través de un juicioso análisis que las características técnicas de los compuestos en mención permiten solucionar un problema técnico **que no había sido resuelto previamente en los documentos citados** y, por lo tanto, que el objeto de la invención rechazada sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo frente a las

enseñanzas de los documentos citados como estado de la técnica más cercano a la materia allí reivindicada.

Con el fin de demostrar lo anterior, me permito transcribir el contenido del Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, el cual establece al pie de la letra lo siguiente:

**"Artículo 18.-** *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para un apersona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".*

Ahora bien, de conformidad con lo consignado en la Resolución que ahora se impugna, esa Oficina reitera su posición en cuanto a que el objeto de la presente invención no cumple con el requisito de Nivel Inventivo dada la existencia de los documentos FR 2341578 (**D1**, antes D3) y GB 2064536 (**D2**, antes D4), argumentando para ello lo siguiente:

(i) **"Al respecto cabe señalar que, en efecto, la anterioridad D1 no comparte con la presente solicitud el mismo problema planteado.** Sin embargo, dicho documento sí enseña compuestos que contienen características estructurales que hacen parte de la presente solicitud";

(ii) **"La anterioridad D2, tampoco comparte con la presente solicitud el mismo problema técnico planteado.** Sin embargo, dicha anterioridad sugiere la inclusión de radicales, que son la característica esencial de la presente solicitud, en compuestos derivados de indolizina";

(iii) **"Al respecto, se considera que, en efecto, el mecanismo de acción de los compuestos puede ser diferente;** sin embargo, las moléculas acá reclamadas y las reveladas en D1 y D2 comparten un grupo de patologías en común, en las cuales éstas son útiles, como es el caso de las enfermedades que afectan el corazón.

Dada la similitud estructural entre los compuestos y la actividad biológica revelada por el estado de la técnica, para una persona normalmente versada en la materia no sería inesperado el efecto obtenido por los compuestos acá reclamados";

(iv) **"Si bien es cierto que las moléculas de la presente invención, comparadas con las reveladas por D1 y D2, pueden tener un mecanismo de acción diferencial, todos comparten su actividad sobre el sistema cardiaco,** lo que dejaría claro que **el experto en la materia que buscase nuevas moléculas con actividad inhibitoria sobre FGF,** actividad que se ve reflejada en el sistema cardiaco, **si optaría por buscar anterioridades que revelaran la forma de controlar este tipo de patologías,** de manera que el efecto alcanzado por la presente solicitud no es inesperado o sorprendente", argumentos que le permiten concluir a ese Despacho que

(v) *"Tal y como se explicó anteriormente, las características estructurales y técnicas esenciales de la solicitud, así como su efecto sobre el sistema cardíaco, ya habían sido divulgadas por D1 y D2, por lo tanto la persona normalmente versada en la materia técnica habría estado motivada por estas anterioridades, para obtener compuestos como los reclamados por la presente solicitud".*

De manera respetuosa, me permito manifestar a ese Despacho que el solicitante no está de acuerdo con el análisis realizado por parte del Examinador Técnico a cargo del presente caso en relación con la evaluación del requisito de Nivel Inventivo para los novedosos compuestos químicos, su método de preparación y las composiciones farmacéuticas que los comprenden contenidos en las reivindicaciones rechazadas, toda vez que tal como se demostró en las respuestas arriba señaladas, **no existen enseñanzas suficientes dentro de las referencias citadas que pudieran motivar a la persona versada en la materia a llegar en forma obvia a tales objetos, puesto que todas las referencias se encuentran dirigidas a solucionar problemas técnicos diferentes al abordado y solucionado por mi representado en la solicitud ahora denegada, por lo que adolecen de la información técnica suficiente para sugerir a la persona versada en la materia la respuesta planteada en la invención, tal como me permito demostrar a continuación.**

A. **COMENTARIOS SOBRE LA RESPUESTA DADA A LOS ARGUMENTOS DEL SOLICITANTE**

En primer lugar, de la manera más respetuosa me permito señalar que para el solicitante **resulta sorprendente apreciar que esa Oficina reconoce en forma abierta y explícita que el problema técnico resuelto en la solicitud ahora denegada es, en efecto, diferente de los problemas técnicos enfrentados por las referencias citadas, pero que ello resulta irrelevante al momento de analizar la patentabilidad de la invención,** toda vez que tales documentos revelan compuestos con características estructurales similares a los revelados por el solicitante, lo cual conduciría a la persona versada en la materia al objeto reivindicado en la invención en forma evidente y, peor aún, sin que fuera sorprendente su actividad como inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos, a pesar de que las referencias citadas enseñan compuestos con otro tipo de actividad, es decir, que si bien pueden ser útiles para tratar enfermedades cardiovasculares, (i) lo hacen a través de mecanismos de acción biológicos completamente diferentes a la inhibición de los procesos de proliferación celular que conducen a la formación excesiva de vasos sanguíneos, tal como ocurre con los compuestos de la solicitud bajo discusión y (ii) están dirigidos al tratamiento de patologías distintas a las señaladas por el solicitante para sus compuestos dentro del amplio campo de las enfermedades cardíacas.

En conexión con tales afirmaciones, me permito dirigir la atención del Despacho a una consideración técnica que ya había sido mencionada en mis respuestas de Mayo 30 de 2008 y Octubre 22 de 2009, que sorprendentemente no ha sido tenido en cuenta al

momento de evaluar objetivamente la relevancia de los documentos citados como estado de la técnica más próximo, la cual corresponde al hecho de que "La presente invención tiene por objeto **nuevos derivados de indolizina 1,2,3 sustituida, que son inhibidores de los FGFs (basic Fibroblast Growth factor)**, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen", tal como consta en el primer párrafo de la página 2 de la descripción.

En efecto, tal como se ha manifestado claramente a lo largo del texto de la invención en discusión, los compuestos de la presente solicitud son **inhibidores de FGF** (línea 3 de la página 2 de la descripción), actividad que se debe al hecho de que tales sustancias actúan en forma sorprendente como "**potentes antagonistas del enlace de los FGFs con sus receptores**" (ver líneas 7 y 8 de la página 3 de la descripción).

De acuerdo con lo anterior, al presentar actividad antagonista del enlace de los FGFs con sus receptores y gracias a su baja toxicidad y a sus propiedades farmacológicas y biológicas, los compuestos de la presente invención encuentran aplicación en el tratamiento de las siguientes patologías, tal como se expone en forma condensada en las páginas 45 y 46 de la descripción:

(i) **Carcinoma que tiene un alto grado de vascularización** (pulmón, mama, próstata, esófago) **o que incluye metástasis** (colon, estómago, melanoma) o que sea **sensible a a-FGF o b-FGF de una forma autocrina**, o en patologías del tipo linfoma o leucemia;

(ii) **Enfermedades cardiovasculares ligadas a la proliferación de las células musculares lisas vasculares**, tales como **ateroesclerosis, restenosis postangioplastia, enfermedades relacionadas con complicaciones que aparecen después de la implantación de prótesis endovasculares y/o puentes aortocoronarios** u otros trasplantes vasculares e hipertrofia cardíaca o complicaciones vasculares de la diabetes tales como retinopatías diabéticas;

(iii) **Enfermedades inflamatorias crónicas afectadas por la angiogénesis patológica** tales como la **artritis reumatoide** o la **enfermedad inflamatoria del intestino (IBD)**; y

(iv) **Acondroplasia, hipocondroplasia y displasia tanatofórica, relacionadas con la expresión de los FGFR1, 2 y 3, implicados en los procesos de cronogénesis y osteogénesis.**

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que si bien los compuestos de la invención encuentran utilidad en el tratamiento de algunas enfermedades cardiovasculares, **su objetivo no es tratar únicamente enfermedades cardíacas, sino el de ofrecer una alternativa terapéutica para las enfermedades mediadas por los FGF**, lo que no fue reconocido por el Examinador, quien ha

enfaticado en sus argumentos el hecho de que las referencias citadas desvirtúan la altura inventiva de la solicitud porque enseñan derivados de indolizina que resuelven el problema técnico presentado en la solicitud, el cual en su opinión corresponde a "la necesidad de compuestos inhibidores útiles para diversos tratamientos cardiovasculares", sin considerar qué tipo de inhibición es la buscada.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención de la Oficina al hecho, ampliamente comentado a lo largo del proceso surtido, de que **las condiciones cardíacas que pueden ser tratadas mediante los compuestos de la invención corresponden** a afecciones relacionadas con la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares, la presencia de trastornos vasculares, angiogénesis patológica o degeneraciones del tejido cardíaco como la hipertrofia cardíaca, es decir, **trastornos que se encuentran mediados por la acción de los FGFs y sobre los que pueden tener efecto los compuestos antagonistas de los receptores FGF**, tal como ha sido claramente señalado en las páginas 39 a 42 de la memoria descriptiva.

Contrario a lo anterior, a lo largo de los textos de los documentos D1 y D2 no se encuentra al menos una referencia o mención acerca del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), y mucho menos, sobre el efecto de este tipo de polipéptidos en el desarrollo de diversas condiciones patológicas en los tejidos adultos, limitándose a revelar únicamente que los derivados de indolizina allí enseñados tienen propiedades farmacológicas adecuadas para el tratamiento de ciertas condiciones cardiovasculares, particularmente la angina de pecho, las arritmias cardíacas y la taquicardia sinusal, las cuales corresponden a patologías completamente diferentes a las mediadas por FGF, es decir, condiciones que no tienen conexión con el espíritu de la invención, de donde se desprende que sus contenidos nada podrían indicarle a la persona versada en la materia interesada en proporcionar una alternativa terapéutica para las enfermedades mediadas por los FGFs.

En este sentido, es importante que esa Oficina tenga presente que en el documento D1 no sólo no se menciona que los derivados de indolizina tengan capacidad para inhibir algún FGF, sino que además allí se señala que es totalmente inesperado que las indolizinas tengan actividad farmacéutica, toda vez que no habían sido empleadas con fines terapéuticos anteriormente. De acuerdo con lo anterior, es claro que a partir de D1 (i) la actividad de los derivados de indolizina resultaba sorprendente, (ii) no tiene ninguna relación con los factores de crecimiento de fibroblastos y (iii) es específica para el tratamiento de enfermedades como taquicardia sinusal, angina de pecho y arritmia cardíaca, es decir, condiciones cardíacas que no se relacionan con la actividad farmacológica de los derivados de indolizina de la presente invención, hechos que fueron plenamente demostrados al resaltar la comparación que en sea misma referencia se hace acerca de las ventajas de un derivado particular de D1, la etil-2[(di-n-butilamino-3-propoxi)-4-benzoil]-3 indolizina, nombrado a lo largo del texto como Compuesto A, con una sustancia ya conocida para el tratamiento de estados anginales, como la amiodarona, señalando lo siguiente:

"Las pruebas farmacológicas han mostrado que éste presenta el conjunto completo de **propiedades requeridas para rectificar o aliviar las cuatro deficiencias esenciales que caracterizan al síndrome anginal.**

De esta forma, **el Compuesto A** es capaz de:

- **reducir el consumo de oxígeno del miocardio** dado que disminuye simultáneamente la frecuencia cardíaca y la presión arterial.
- incrementar la irrigación sanguínea del músculo cardíaco.
- **exhibir propiedades anti-adrenérgicas que se caracterizan por una inhibición parcial de los disturbios hemodinámicos provocados por la estimulación de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ : hipertensión, taquicardia e incremento de los requerimientos de oxígeno del miocardio.**
- no disminuir la función cardíaca sino, al contrario, estimularla temporalmente" (ver líneas 4 a 17 de la página 8 de D1, resaltado fuera de texto).

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que el documento D1, citado como la referencia más cercana existente en el estado de la técnica capaz de desvirtuar la altura inventiva de la presente invención, **no fue desarrollado en el mismo campo técnico de la solicitud en estudio, ni con la intención de solucionar el mismo problema técnico resuelto por el solicitante,** por lo que la persona versada en la materia interesada en proporcionar antagonistas del enlace de los FGFs con sus receptores no podría encontrar alguna sugerencia al respecto a partir de las enseñanzas de D1, **la cual si bien describe derivados de indolizina, revela que este tipo de compuestos pueden ser utilizados para el tratamiento de afecciones cardíacas particulares gracias a sus propiedades anti-adrenérgicas.**

Algo similar sucede con la referencia D2, la cual si bien revela derivados de indolizina, enseña que tales derivados encuentran utilidad en el tratamiento de ciertos síndromes patológicos del corazón, más particularmente para la angina de pecho y las arritmias cardíacas (ver página 1, líneas 25 a 35 de D2), **afecciones que corresponden a las señaladas en el documento D1 como las adecuadas para ser tratadas debido al efecto anti-adrenérgico reconocido en el estado de la técnica para los derivados de indolizina,** lo cual ha sido corroborado en D2 al afirmar lo siguiente:

"Se ha encontrado muy sorprendentemente ahora que al sustituir derivados de dialquiaminoalquiloxibenzoil indolizina en una forma apropiada con uno o más grupos metilo o metoxi o átomos de halógeno por ejemplo cloro, bromo o yodo, se obtienen compuestos que presentan un espectro mucho más amplio de propiedades cardiovasculares que los derivados de la patente Británica No. 1,518,443 mientras muestran menos toxicidad.

Por lo tanto, ha sido posible demostrar que los derivados de indolizina de la invención pueden considerarse como poderosos coronariodilatadores dado que **son capaces de incrementar el flujo sanguíneo** hacia el miocardio hasta un grado marcado y por un periodo de tiempo más largo que la butoprozina. También se encontró que los compuestos de la invención **reducen la frecuencia cardíaca y la presión arterial** en el animal.

Adicionalmente, **los derivados de indolizina presentan un efecto  $\beta$ -antiadrenérgico que es mucho más poderoso que el de los derivados de la patente Británica antes mencionada** (líneas 33 a 43 de la página 3 de D2); y

"Dado que el mediador fisiológico del sistema simpático es la epinefrina, **un compuesto que inhiba todos los efectos de la epinefrina será probablemente más activo** que un compuesto que solamente inhibe una parte de estos efectos. Por esta razón, **los compuestos de la presente invención que inhiben ambos efectos  $\alpha$  y  $\beta$  de la epinefrina** presentan una ventaja sobre los derivados de la patente Británica No. 1,518,443 que prácticamente inhiben únicamente los efectos  $\alpha$  en la dosis mínima a la cual los otros efectos cardiovasculares ocurren" (ver líneas 29 a 34 de la página 4 de D2).

De acuerdo con lo anterior, es completamente claro que **el estado de la técnica** citado por el Examinador le enseña a la persona versada en la materia que los derivados de indolizina son compuestos eficaces para el tratamiento de la angina de pecho, la taquicardia y/o las arritmias cardíacas **gracias a su actividad anti-adrenérgica**, al tiempo que son completamente silenciosos acerca de cualquier otro tipo de actividad farmacéutica que esta clase de sustancias pueda presentar.

En otras palabras, las sustancias químicas objeto de D1 y D2, no obstante el hecho de que correspondan a derivados de indolizina, **poseen una actividad farmacológica completamente diferente a la de los compuestos de la solicitud ahora denegada**, con base en lo cual el solicitante demostró que una persona versada en la materia reconocería que la actividad de unas sustancias que presentan propiedades anti-adrenérgicas, tal como la enseñada para los compuestos de las referencias citadas, es completamente diferente y no tiene ninguna relación con la actividad de los derivados de indolizina de la invención bajo discusión, los cuales actúan como poderosos antagonistas del enlace entre el Factor de Crecimiento de Fibroblastos y sus receptores, de tal forma que **inhiben la actividad de los FGFs en procesos como la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), proliferación endotelial, proliferación de células tumorales, fenómenos de metástasis, proliferación de células musculares lisas vasculares**, entre otros.

Sobre este particular, vale la pena resaltar que una persona versada en la materia sabe que el efecto anti-adrenérgico que pueda presentar cualquier sustancia química, tal como la revelada en los documentos D1 y D2, **se debe a la acción bloqueadora de dicha sustancia sobre las acciones de los neurotransmisores endógenos adrenérgicos epinefrina y norepinefrina**, lo cual **no guarda ninguna relación con la inhibición de la actividad del factor de crecimiento de fibroblastos**, la cual se regula mediante, por ejemplo, la disminución de la interacción de los FGFs con los receptores de alta afinidad de actividad tirosina quinasa y los receptores de baja afinidad de tipo proteoglicano de heparansulfonato, situados en la superficie de las células y en las matrices extracelulares.

Al respecto resulta importante preguntarse **¿cuál es el criterio empleado por esa Oficina para poder afirmar que una persona versada en la materia consideraría evidente la actividad de los compuestos de la invención como inhibidores del FGF, a partir de compuestos con actividad anti-adrenérgica?, o mejor aún, ¿Cómo podría la persona versada en la materia prever una actividad inhibidora del factor de crecimiento de fibroblastos, a partir de compuestos revelados como inhibidores de los efectos  $\alpha$  y  $\beta$  de la epinefrina?**

En este sentido, es completamente claro que si bien puede existir una similitud en términos estructurales entre los compuestos de la invención y los de los documentos D1 y D2, nada en dichos documentos: **(i)** sugeriría las modificaciones estructurales realizadas por el solicitante que **(ii)** conducen a la obtención de compuestos con actividad inhibidora de FGFs, dado que **(iii)** el estado de la técnica enseña que los derivados de indolizina corresponden a sustancias con propiedades anti-adrenérgicas, y más importante aún, **(iv)** no existe en D1 ni en D2 ninguna motivación para buscar modificaciones estructurales que permitan obtener otro tipo de actividad farmacológica para los compuestos allí revelados y, mucho menos, la actividad inhibidora de FGF específicamente enseñada por el solicitante.

De otra parte, en la Resolución Número **32787** se ha manifestado que los documentos D1 y D2 hacen referencia al mismo campo técnico de la invención, particularmente por el hecho de mencionar la utilidad de sus compuestos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, exponiendo para ello que *"Al respecto, se considera que, en efecto, el mecanismo de acción de los compuestos puede ser diferente; sin embargo, las moléculas acá reclamadas y las reveladas en D1 y D2 comparten un grupo de patologías en común, en las cuales éstas son útiles, como es el caso de las enfermedades que afectan el corazón"*.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención de esa Oficina al hecho de que el solicitante ha demostrado previamente que este tipo de afirmaciones no son correctas ni se encuentran técnicamente fundamentadas, **toda vez que no existe ninguna patología común a las referencias citadas y la presente invención**. En este sentido, me permito señalar nuevamente que tal como ha sido descrito en D1, los

compuestos allí revelados son útiles en el tratamiento de ciertos síndromes patológicos del corazón tales como la taquicardia sinusal, la angina de pecho y la arritmia cardíaca (ver las líneas 3 a 19 de la página 2 de D1). De forma similar, los compuestos de D2 también son útiles para el tratamiento de la angina de pecho y las arritmias cardíacas (ver línea 34 de la página 1 de D2), **siendo todas enfermedades cardíacas reguladas por los neurotransmisores adrenérgicos.**

Por el contrario, en la presente solicitud se ha establecido en forma clara que los compuestos aquí revelados son útiles en el tratamiento de **enfermedades cardiovasculares ligadas a la proliferación de las células musculares lisas vasculares**, tales como **ateroesclerosis, restenosis postangioplastia, enfermedades relacionadas con complicaciones que aparecen después de la implantación de prótesis endovasculares y/o puentes aortocoronarios** u otros trasplantes vasculares e hipertrofia cardíaca o complicaciones vasculares de la diabetes tales como retinopatías diabéticas.

De acuerdo con lo anterior, ese Despacho podrá apreciar que no existe ningún fundamento técnico para afirmar que "*las moléculas acá reclamadas y las reveladas en D1 y D2 comparten un grupo de patologías en común*", toda vez que ni las patologías descritas en D1, ni las patologías descritas en D2, corresponden a los mismos desórdenes objetivo de los compuestos de la invención denegada, de forma tal que contrario a las erradas afirmaciones del Examinador a cargo del presente caso, se debe concluir que los compuestos de las referencias citadas, si bien están relacionadas con el amplio campo de la medicina cardiovascular, no comparten las mismas indicaciones terapéuticas que pueden ser tratadas mediante los compuestos de la solicitud bajo estudio.

En conexión con lo anterior, resulta de la mayor importancia señalar que el hecho de que los compuestos de D1 y D2 tengan efectos sobre ciertas enfermedades cardíacas no le permitiría anticipar o prever a la persona versada en la materia que los compuestos de la invención presentarían una actividad farmacológica adecuada para el tratamiento **de otro tipo de enfermedades cardíacas muy diferentes a las mencionadas en el estado de la técnica citado.**

En este sentido, cobra importancia el planteamiento del siguiente cuestionamiento ¿podría resultar obvio o evidente para una persona versada en la materia la actividad de los compuestos de la invención para tratar **enfermedades cardiovasculares ligadas a la proliferación de las células musculares lisas vasculares** a partir de referencias que enseñan compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades cardíacas **reguladas por la acción de los neurotransmisores adrenérgicos?**, o mejor aún ¿son las enfermedades con origen en desórdenes celulares de tipo proliferativo iguales o cercanas a las enfermedades relacionadas con desórdenes en la actividad de los neurotransmisores adrenérgicos? Claramente la respuesta a esta pregunta es NO, y más importante aún, es un NO que sería fácilmente reconocido por cualquier persona

normalmente versada en el campo del tratamiento de enfermedades del sistema cardiaco.

Ahora bien, no obstante el hecho de que mediante los diversos argumentos presentados a lo largo del presente proceso el solicitante ha podido demostrar en forma contundente que las enfermedades cardiovasculares señaladas en D1 y D2 **no tienen ninguna relación con los trastornos cardiacos mencionados en la presente solicitud**, en la resolución ahora impugnada se establece que "Al respecto, se pone de presente que el solicitante argumenta que estos compuestos pueden ser usados para diferentes patologías, incluyendo las afecciones cardiacas - siendo ésta una de las más significativas -, de manera que la persona normalmente versada en la materia técnica, **habría estado motivada por un documento que revelara soluciones técnicas relacionadas con la carencia de un activo que sea útil para este tipo de patología, como D1 y D2**, para lograr sugerir y proponer nuevas entidades moleculares que pueden ser usadas en este campo".

De lo anterior, me permito manifestar a esa Oficina que a partir de la lectura de los argumentos expuestos en la Resolución impugnada, es claro que para el Examinador técnico a cargo del presente caso el término "patología" es igual al conjunto de todas las enfermedades cardiacas conocidas, ya que en su opinión resulta irrelevante que los mecanismos de acción de las enfermedades cardiovasculares tratadas por los compuestos de la invención sean completamente diferentes a los de las enfermedades señaladas en las referencias citadas, toda vez que al hacer énfasis en las afecciones cardiacas señala que la persona versada en la materia "**habría estado motivada por un documento que revelara soluciones técnicas relacionadas con la carencia de un activo que sea útil para este tipo de patología, como D1 y D2**". Sin embargo, debe tenerse en cuenta que **incluso si nos restringiéramos a este aspecto específico dentro de las posibilidades que brindan los compuestos de la solicitud al ser antagonistas de FGFs**, la persona versada en la materia sabe que la medicina cardiovascular es un área muy amplia, que abarca numerosas y variadas patologías clínicas.

En este sentido, me permito manifestar nuevamente que las patologías que se pueden tratar mediante los compuestos de la presente solicitud difieren de las patologías señaladas en los documentos citados. De manera particular, el hecho de que en D1 y D2 se señalen ciertos síndromes patológicos del corazón, no puede ser considerado como una anticipación válida de las enfermedades cardiovasculares mencionadas en la presente invención, ya que de acuerdo con las enseñanzas de estas referencias, **son las propiedades de los compuestos allí revelados como agentes anti-adrenérgicos** las que los hacen adecuados para el tratamiento de enfermedades cardiacas como la taquicardia sinusal, la angina de pecho y la arritmia cardiaca, por lo que no es correcto afirmar que los compuestos de D3 y D4 pueden ser útiles en las mismas indicaciones señaladas en la solicitud bajo estudio.

447  
442

Más aún, es claro que una persona versada en la materia, interesada en proporcionar compuestos inhibidores de FGF que faciliten el tratamiento de las patologías listadas en las páginas 45 y 46 de la descripción, no habría encontrado ninguna motivación para emplear, o al menos partir de las enseñanzas de los documentos citados para lograr tal resultado, **toda vez que estas referencias revelan compuesto útiles en el tratamiento de patologías diferentes a aquellas de interés para la presente invención.**

Por lo tanto, no puede concluirse que los compuestos de D1 y D2, por ser adecuados en el tratamiento de ciertas enfermedades cardiovasculares, **puedan ser útiles en las mismas indicaciones que los compuestos de la presente solicitud, toda vez que actúan de acuerdo con mecanismos biológicos completamente diferentes**, y esta situación afectaría directamente la apreciación que una persona versada en la materia haría acerca de la validez o relevancia de estas referencias al momento de buscar soluciones para el problema de la inhibición de los factores de crecimiento de fibroblastos.

Finalmente, en respuesta a los argumentos presentados por el solicitante, en la Resolución impugnada se ha proporcionado una respuesta más que permite apreciar no solo la falta de relevancia de los documentos citados, sino además la clara intención del Examinador por tratar de adaptar unas enseñanzas que no resultan aplicables al presente caso, con el fin de sustentar su errónea apreciación acerca de la importancia de estas referencias para la evaluación de patentabilidad realizada. De acuerdo con lo expuesto en la Resolución en mención, se tiene que *"Si bien es cierto que las moléculas de la presente invención, comparadas con las reveladas por D1 y D2, pueden tener un mecanismo de acción diferencial, todos comparten su actividad sobre el sistema cardiaco, lo que dejaría claro que el experto en la materia que buscase nuevas moléculas con actividad inhibitoria sobre FGF, actividad que se ve reflejada en el sistema cardiaco, si optaría por buscar anterioridades que revelaran la forma de controlar este tipo de patologías, de manera que el efecto alcanzado por la presente solicitud no es inesperado o sorprendente"*.

En primer lugar, es necesario insistir en el hecho de que una persona versada en la materia que **"buscase nuevas moléculas con actividad inhibitoria sobre FGF"**, no consideraría relevantes las enseñanzas de un par de documentos como los citados, en donde se establece claramente que los compuestos allí revelados presentan actividad anti-adrenérgica, la cual no posee ninguna relación con la inhibición del factor de crecimiento de fibroblastos.

En segundo lugar, si bien la actividad inhibitoria de FGF tiene efectos sobre ciertas enfermedades de tipo cardiaco debido a la capacidad de los compuestos para tratar **enfermedades cardiovasculares ligadas a la proliferación de las células musculares lisas vasculares**, el solicitante ha señalado en forma clara que los compuestos de la invención también resultan adecuados para el tratamiento de otro tipo

de enfermedades que no tienen relación con el sistema cardiaco, información que ha sido dejada de lado completamente por el Examinador, toda vez que frente a otro tipo de patologías diferentes a las cardiacas los documentos citados son totalmente silenciosos.

Finalmente, y de manera particularmente importante, está el hecho de que si la persona versada en la materia **"optaría por buscar anterioridades que revelaran la forma de controlar este tipo de patologías"**, en referencia a enfermedades mediadas por FGF, **bajo ningún punto de vista recurriría a los documentos D1 y D2, toda vez que las patologías allí mencionadas son controladas por medio de compuestos con actividad anti-adrenérgica, no antiproliferativa.**

En relación con la incorrecta evaluación del nivel inventivo de la solicitud ahora denegada, y particularmente respecto del punto arriba señalado, me permito dirigir la atención de esa Oficina a algunos de los apartes del Manual Andino de Patentes, publicación que ha sido preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, en donde se establecen bajo su acápite "Nivel Inventivo" varios aspectos que pueden ser aplicados en el presente caso. De acuerdo con el Manual Andino anteriormente mencionado, y con base en el enfoque conocido en el campo de la Propiedad Industrial como "Análisis Problema-Solución", se ha establecido que:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto **existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar** el estado de la técnica más cercano **para resolver el problema técnico**, de tal forma que **llegue a un resultado que estuviera incluido** en el tenor de la(s) reivindicación(es).

Una información técnica **tiene siempre que ser considerada en su contexto**, no debe extraerse **ni interpretarse fuera de éste**. Es decir, **que la característica técnica que se está analizando debe buscarse en el mismo campo técnico o en uno que la persona versada en el oficio consideraría de todos modos**<sup>3</sup> (resaltado fuera de texto).

De acuerdo con lo anterior, y dada la gran responsabilidad que en sus manos tiene el Examinador a la hora de evaluar correctamente el requisito de Nivel Inventivo, el solicitante se permite cuestionar una vez más la idoneidad de los documentos D1 y D2 dentro del presente examen para afectar la altura inventiva de la solicitud, toda vez que tal como ha sido demostrado, la persona normalmente versada en la materia interesada en resolver el problema abordado por la invención en estudio, no se dirigiría **de todos modos** a dichos documentos, dado que los mismos se desarrollan en un contexto técnico diferente y no abordan desde ningún punto de vista la necesidad técnica efectivamente resuelta por el solicitante.

<sup>3</sup> COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, páginas 77-78.

449  
413

En consecuencia, y contrario a las afirmaciones expuestas por esa Oficina en la Resolución Número **32787** aquí impugnada, debe concluirse que dado que los compuestos de D1 y D2 no comparten las mismas indicaciones terapéuticas que los compuestos de la presente invención, ni sus enseñanzas se encuentran dirigidas a resolver el mismo problema técnico, o al menos uno similar o cercano, es claro que el objeto de la presente invención **sí posee el nivel inventivo requerido** frente a la información técnica contenida en el estado de la técnica citado.

B. **ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS PERTENECIENTES A LA INVENCION DENEGADA:**

De otra parte, en la Resolución impugnada se ha insistido en el hecho de que *"Dada la similitud estructural entre los compuestos y la actividad biológica revelada por el estado de la técnica, para una persona normalmente versada en la materia no sería inesperado el efecto obtenido por los compuestos acá reclamados"*.

En relación con estas afirmaciones, me permito manifestar en primer lugar que tal como fue demostrado mediante a lo largo del presente proceso, es completamente claro que las diferencias estructurales existentes entre los derivados de indolizina revelados por el estado de la técnica y los revelados en la presente solicitud **sí ejercen un efecto inesperado, toda vez que nada podría indicarle a la persona versada en la materia que gracias a las características estructurales propias de los compuestos de la invención, estas sustancias actuarían como poderosos antagonistas del enlace de los FGFs con sus receptores**, y no como los agentes anti-adrenérgicos enseñados precisamente en tales referencias del arte anterior.

En segundo lugar, me permito llamar la atención de esa Oficina al hecho de que **las características estructurales que diferencian** a los compuestos de la presente invención del resto de derivados de indolizina conocidos **tampoco resultarían obvias o evidentes para una persona versada en la materia que tomara como base las enseñanzas de D1 y D2**, tal como fue demostrado en mi respuesta de Octubre 22 de 2009, al señalar lo siguiente:

(1) **Diferencias estructurales de los compuestos de D1 con respecto a los compuestos de la presente invención:**

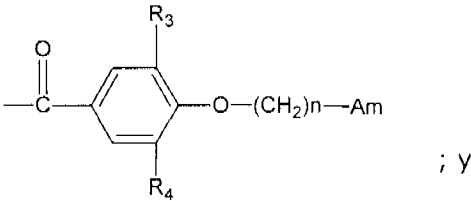
La referencia D1 describe derivados de indolizina que contienen los siguientes sustituyentes (ver página 1, líneas 4 a 24 de D3):

| Posición | Sustituyente de acuerdo con D1                                                 | Comparación con la reivindicación 1 actualmente presentada                                                                       |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1        | H o -CO-(fenilo sustituido), en donde el fenilo es sustituido por -O-(CH2)n-AM | Sustituyentes completamente diferentes                                                                                           |
| 2        | Alquilo o fenilo opcionalmente sustituido                                      | Tales grupos también pueden estar presentes                                                                                      |
| 3        | H o -CO-(fenilo sustituido), en donde el fenilo es sustituido por -O-(CH2)n-AM | Puede representar -CO-(fenilo sustituido), pero los sustituyentes en la posición para del anillo de fenilo difieren de los de D3 |

430

La anterior tabla resalta que existen al menos dos sitios de diferencias estructurales entre los compuestos de D1 y los compuestos revelados en la presente invención:

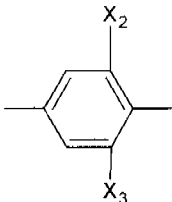
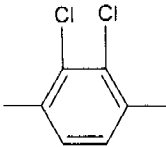
- en la posición 1 del anillo de indolizina, el grupo R<sub>1</sub> de los compuestos reivindicados en la presente solicitud **no puede representar un átomo de hidrógeno o un grupo:**



- en la posición 3 del anillo de indazolina, **el grupo -CO-fenilo presente en los compuestos reivindicados no puede tener, en la posición para del grupo fenilo, un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Am**, en donde Am es como se ha definido en la página 1, líneas 21 a 24 de D1 (**grupos amino sustituidos o grupos heterocicloalquilo**).

(2) Diferencias estructurales de los compuestos de D2 con respecto a los compuestos de la presente invención:

La referencia D2 describe derivados de indolizina que contienen los siguientes sustituyentes (ver página 1, líneas 5 a 20 de D2):

| Posición | Sustituyente de acuerdo con D2                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Comparación con la reivindicación 1 actualmente presentada                                                                              |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1        | H, Cl, Br, I, Ch3, -OCH3                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Sustituyentes completamente diferentes                                                                                                  |
| 2        | Alquilo o fenilo opcionalmente sustituido                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tales grupos también pueden estar presentes                                                                                             |
| 3        | <div>-CO-A-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, en donde A representa:<br/><br/>R2 = <br/><br/>ó<br/><br/>R3 = </div> | Puede representar -CO-(fenilo sustituido), <b>pero los sustituyentes en la posición para del anillo de fenilo difieren de los de D4</b> |

La tabla anterior resalta que hay al menos dos sitios de diferencias estructurales entre los compuestos de D2 y los compuestos de la presente invención:

- en la posición 1 del anillo de indazolibna, **R<sub>1</sub> de los compuestos reivindicados en la presente invención no pueden representar un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo o alcoxi;** y

- en la posición 3 del anillo de indazolina, **el grupo -CO-fenilo presente en los compuesto reivindicados no puede tener, en la posición para del grupo fenilo, un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>**, tal como se ha definido en la fórmula general I de D2.

Más aún, incluso suponiendo que una persona versada en la materia hubiera utilizado las enseñanzas de D1 y D2, dicha persona no habría reconocido o encontrado ninguna motivación en tales revelaciones para sintetizar compuestos que presenten los diversos sustituyentes señalados en la reivindicación 1. En efecto, la fórmula (I) tal como ha sido definida comprende al menos dos diferencias estructurales con respecto a las enseñanzas de los documentos citados, particularmente en las posiciones 1 y 3 del anillo de indolizina. En este sentido, me permito reiterar un concepto proporcionado en mi respuesta de Octubre 22 de 2009, de acuerdo con el cual es claro que la química orgánica ofrece muchísimas posibilidades de cambios en los sustituyentes y, particularmente en este aspecto, el Examinador nunca demostró que hubiera podido existir una motivación, mediante la combinación de D1 y D2 para realizar las modificaciones estructurales que permiten llegar a los compuestos actualmente reivindicados.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador a lo establecido por el Manual Andino de Patentes en sus consideraciones acerca de la evaluación del requisito de Nivel Inventivo. Establece la Secretaría General de la Comunidad Andina en esa publicación que:

**"10.8 Nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología**

**10.8.1 Química**

a) ¿Cuándo un compuesto químico o composición química tiene nivel inventivo?

- el compuesto **tiene una estructura inesperada** (caso poco frecuente); o,
  - **presenta un efecto inesperado**, (es el caso más frecuente **sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos**, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados)"<sup>4</sup>
- (resaltado fuera de texto).

En el presente caso, se cumplen las dos condiciones arriba resaltadas, toda vez que tal como se ha señalado, no existe ninguna sugerencia en el estado de la técnica que motive o conduzca a una persona versada en la materia a considerar las características estructurales propias de los compuestos de la presente invención, mucho menos a modificar los compuestos de D1 y D2 para llegar a tales estructuras, y que al mismo tiempo, **presenten actividad farmacológica como inhibidores de FGF, lo cual corresponde a, sin lugar a dudas, a un efecto inesperado que resulta**

<sup>4</sup> COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 82

**COMPLETAMENTE DIFERENTE al descrito para los compuestos revelados en dichos documentos**, siendo estos hechos suficientes para poder afirmar la altura inventiva de la estructura química de los inhibidores de FGF reivindicados en la presente solicitud.

Por lo tanto, es completamente claro que afirmaciones como "La principal diferencia entre la solicitud y D1, es el radical aril-acilo (sulfonilo, sustituciones adicionales (R3 y R4 que pueden ser idénticas; el radical hidroxí amino que podría llegar a ser idéntico). Sin embargo, esta diferencia no parece ejercer un efecto inesperado, **ya que continúan siendo útiles para tratamiento de desórdenes cardiovasculares**", y "Adicionalmente, la solicitud también presenta la opción de radicales hidroxí amino en R3 y/o R4 de forma similar a D1 y D2, **por lo que una persona normalmente versada en la materia, motivada por tal sugerencia, lograría los compuestos reivindicados por esta solicitud**", carecen totalmente de sustento técnico y jurídico, ya que (i) sí existe un efecto técnico inesperado, (ii) el cual se debe enteramente a las características estructurales que diferencian a los compuestos de la presente solicitud de las enseñanzas del estado de la técnica, (iii) características estructurales que no pueden ser consideradas como obvias a partir de referencias que divulgan compuestos con una actividad farmacológica completamente distinta de la perseguida por el solicitante, por lo que (iv) sí se cumple con las disposiciones contenidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486.

Por lo tanto, es completamente claro que la materia contenida en la presente solicitud sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo frente a las enseñanzas de las referencias citadas, toda vez que nada en dichos documentos podría sugerir las características estructurales de los compuestos revelados por la presente solicitud, y mucho menos, que dichos compuestos presentaran actividad como inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos, es decir, como agentes anti-cáncer.

C. **EFFECTO TÉCNICO DE LA INVENCION DENEGADA:**

Finalmente, y en conexión con la discusión precedente, es claro también que una afirmación como "Así mismo, en la solicitud no se evidencian datos que demuestren la ventaja de los compuestos de la solicitud con respecto al estado de la técnica" carece de toda aplicación práctica, puesto que no tendría ningún sentido la realización y presentación de un estudio comparativo de la actividad de derivados de indolizina **anti-adrenérgicos** (D1 y D2) **versus** la actividad de derivados de indolizina **inhibidores del Factor de Crecimiento de Fibroblastos** (presente solicitud), dado que al actuar a través de mecanismos diferentes para el tratamiento de patologías de naturaleza diferente, sus actividades farmacológicas simplemente no pueden ser comparables.

453  
445

Lo anterior no significa que el solicitante no haya demostrado la actividad antagonista de los receptores de FGFs de los compuestos de la presente invención, es decir, la ventaja técnica asociada a los derivados de indolizina de la solicitud, toda vez que dicho efecto fue estudiado y demostrado mediante las evaluaciones y los datos experimentales que se encuentran consignados en los ejemplos 215 a 220 de la descripción, por medio de los cuales se confirmaron los efectos de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención sobre los receptores de FGF, proliferación de células endoteliales, angiogénesis *in Vitro*, angiogénesis inflamatoria en ratón y angiogénesis tumoral en ratón, entre otros.

Más importante aún, los ejemplos contenidos en la solicitud **sí demuestran la ventaja técnica de la invención**, toda vez que a través de los mismos el solicitante ha confirmado que la actividad alegada para los novedosos derivados de indolizina reivindicados es cierta, no había sido descrita previamente en el estado de la técnica y resulta sorprendente e inesperada frente al conocimiento previo que se tiene acerca de los derivados de indolizina.

En consecuencia, es claro que los ejemplos proporcionados por el solicitante en las páginas 113 a 121 de la memoria descriptiva confirman la ventaja técnica de la invención frente al estado del arte, así como también es claro que no resulta aplicable la exigencia de la presencia de algún parámetro de comparación frente a las enseñanzas de los documentos citados, toda vez que dicha comparación no sería técnicamente correcta dado el hecho de que la actividad de los compuestos de D1 y D2 es completamente diferente a la actividad de los derivados de indolizina de la presente solicitud.

En conclusión, me permito manifestar a ese Despacho que el Examinador no debería poder basar su análisis, y mucho menos la decisión de negar el privilegio de patente solicitado, en referencias que revelan compuestos químicos que son estructuralmente diferentes al compuesto específico reivindicado en la presente invención y que, adicionalmente, no han sido descritos como inhibidores de FGF.

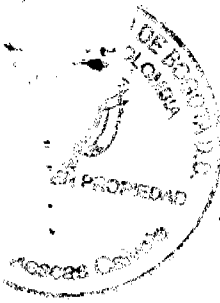
En este sentido, se ha demostrado plenamente que los documentos citados no podrían sugerir modificaciones estructurales a los compuestos allí revelados que permitieran llegar a los compuestos reivindicados por el solicitante, y mucho menos, con la certeza de que dichos compuestos van a presentar una actividad inhibidora de los factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs), **por lo que dicho efecto técnico, al igual que la estructura de los compuestos, resultan a todas luces sorprendentes e inesperadas frente a las enseñanzas del estado de la técnica citado**, con lo cual el objeto de la invención cumple a cabalidad con el requisito de Nivel Inventivo y, por ende, es merecedor del privilegio de patente solicitado y que ha sido injustamente denegado con base en fundamentos técnicos erróneos bajo todo punto de vista.

### **III. CONCLUSIONES**

1. La expedición y en si mismo el contenido de la Resolución Número **32787**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 25 de Junio de 2010 y notificada por Edicto fijado el 7 de Julio de 2010, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para el objeto de la invención de la referencia, se erigen como una clara e indiscutible violación al Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, toda vez que la materia objeto de la invención rechazada cumple a cabalidad con el requisito de Nivel Inventivo, tal como se ha demostrado a través de los argumentos anteriormente presentados.
2. En efecto, en atención a los argumentos tanto jurídicos como técnicos presentes en este escrito, es completamente claro que el objeto de la solicitud sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que los documentos citados como estado de la técnica más cercano son completamente silenciosos respecto a la necesidad de contar con compuestos con actividad como inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos y no contienen enseñanzas que pudieran sugerir o motivar a la persona versada en la materia las características estructurales específicas de los compuestos reivindicados, por lo que no pueden afectar la altura inventiva de un objeto como el reclamado en la invención denegada.
3. En consecuencia, se ha demostrado en forma clara y contundente que una persona versada en la materia, interesada en proporcionar compuestos con actividad antagonista del enlace de FGF con sus receptores, no encontraría en los documentos citados sugerencia alguna que le permitiera llegar a dicho resultado, toda vez que estas referencias se encuentran dirigidas a la resolución de problemas técnicos diferentes. Más aún, precisamente el hecho de que los problemas técnicos de D1 y D2 y de la invención son tan diferentes, demuestra que efectivamente son las diferencias estructurales existentes entre los compuestos de la presente solicitud y los de los documentos citados, las que conducen a un efecto que sin lugar a dudas resulta sorprendente y completamente inesperado para una persona versada en la materia que tome como base las enseñanzas de tales referencias.

**En consecuencia y en aras de restablecer los derechos vulnerados al solicitante, tal y como fue explicado a lo largo del presente escrito, atentamente solicito a ese Despacho considerar los argumentos expuestos anteriormente y revocar en su totalidad la Resolución Número 32787.**

Finalmente me permito recordarle a este 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 ante dicha entidad con mi memorial de 29 de Diciembre de 2004.



453  
4416

**JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.**

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

**IV. DOMICILIO**

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

Del Señor Superintendente,

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

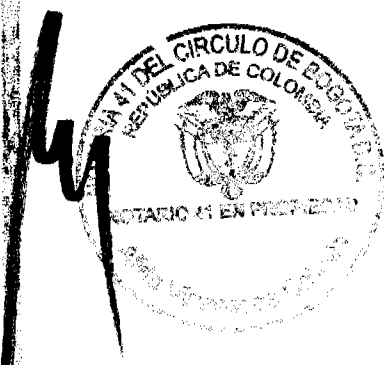
T.P. 53.215

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: 39690713 y tarjeta  
profesional de abogado No. 53215 del Consejo  
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella  
(el) mismo en este escrito.  
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2262/89 mod. 36)

19 JUL. 2010

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



447  
~~456~~

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogada  
**ALICIA LLOREDA RICAURTE**

|                    |                |            |
|--------------------|----------------|------------|
| <b>REFERENCIA:</b> | Radicación No. | 2004-98197 |
|                    | Trámite        | 011        |
|                    | Evento         | 379        |
|                    | Actuación      | 519        |
|                    | Oficio No.     |            |
|                    | Folios         | 008        |

**Título Inicial:** "Nuevos derivados de indolizina 1, 2, 3 sustituida, inhibidores de los FGFS, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen"

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

**Documentos estudiados**

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 152-274, el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 399-420, las observaciones del solicitante de los folios 390-398 y el recurso de los folios 435-455 de la solicitud en estudio.

**Objeto de la Invención**

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos inhibidores de FGF (factor de crecimiento del fibroblasto) útiles para tratar diversas enfermedades, entre otros, la hipertrofia cardíaca modulada por dichos receptores (folios 185-199).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona derivados de indolizina 1, 2,3 sustituida, inhibidores de los FGFS, de fórmula (I).

**Respuesta a los Argumentos del Solicitante**

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

Primero es importante aclarar que los documentos mencionados en el presente recurso de reposición se denominan así: D1 y D2 que corresponden a D3 y D4, respectivamente, en la negación de la presente solicitud.

1. Dice el solicitante que, (folio: 440, pg6 del recurso):  
"En efecto, tal como se ha manifestado claramente a lo largo del texto de la invención en discusión, los compuestos de la presente solicitud son

**inhibidores de FGF** (línea 3 de la página 2 de la descripción), actividad que se debe al hecho de que tales sustancias actúan en forma sorprendente como **"poderosos antagonistas del enlace de los FGFs con sus receptores"** (ver líneas 7 y 8 de la página 3 de la descripción).

De acuerdo con lo anterior, al presentar actividad antagonista del enlace de los FGFs con sus receptores y gracias a su baja toxicidad y a sus propiedades farmacológicas y biológicas, los compuestos de la presente invención encuentran aplicación en el tratamiento de las siguientes patologías, tal como se expone en forma condensada en las páginas 45 y 46 de la descripción: ..."

Se evidencia que los compuestos de la presente solicitud son inhibidores de FGFs, actividad que se debe al hecho de que tales sustancias actúan en forma sorprendente como "poderosos antagonistas del enlace de los FGFs con sus receptores", conforme se mostro en las pruebas de los folios 266-274, pgs 113-121.

2. Afirma el solicitante que "De conformidad con lo anterior (folio: 440, pg6 del recurso), es completamente claro que si bien los compuestos de la invención encuentran utilidad en el tratamiento de algunas enfermedades cardiovasculares, **su objetivo no es tratar únicamente enfermedades cardíacas, sino el ofrecer una alternativa terapéutica para las enfermedades mediadas por los FGF**, lo que no fue reconocido por el examinador, quien ha enfatizado en sus argumentos el hecho de que las referencias citadas desvirtúan la altura inventiva de la solicitud porque enseñan derivados de indolizina que resuelven el problema técnico presentado en la solicitud, el cual en su opinión corresponde a **"la necesidad de compuestos inhibidores útiles para diversos tratamientos cardiovasculares"** sin considerar **qué tipo de inhibición es la buscada.**"

Es cierto que los compuestos de la invención encuentran utilidad en el tratamiento de algunas enfermedades cardiovasculares, su objetivo no es tratar únicamente enfermedades cardíacas, sino el ofrecer una alternativa terapéutica para las enfermedades mediadas por los FGF.

3. Sigue argumentando el solicitante: "Sobre este particular (folio: 441, pg7 del recurso), me permito dirigir la atención de la oficina al hecho, ampliamente comentado a lo largo del proceso surtido, de que **las condiciones cardíacas que pueden ser tratadas mediante los compuestos de la invención corresponden** a afecciones relacionadas con la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares, la presencia de trastornos vasculares, angiogénesis patológica o degeneraciones del tejido cardíaco como la hipertrofia cardíaca, es decir, **trastornos que se encuentran mediados por la acción de los FGFs y sobre los que pueden tener efecto los compuestos antagonistas de los receptores FGF**, tal como ha sido claramente señalado en las páginas 39 a 42 de la memoria descriptiva".

Se acepta que: los compuestos de la invención corresponden a afecciones relacionadas con la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares, la presencia de trastornos vasculares, angiogénesis patológica o degeneraciones del tejido cardíaco como la hipertrofia cardíaca, es decir,

trastornos que se encuentran mediados por la acción de los FGFs.

4. Continúa argumentando el solicitante: " Contrario a lo anterior, a lo largo de los textos de los documentos D1 y D2 (folio: 441, pg7 del recurso), no se encuentra al menos una referencia o mención acerca del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), y mucho menos, sobre el efecto de este tipo de polipéptidos en el desarrollo de diversas condiciones patológicas en los tejidos adultos, limitándose a revelar únicamente que los derivados de indolizina allí enseñados tienen propiedades farmacológicas adecuadas para el tratamiento de ciertas condiciones cardiovasculares, particularmente la angina de pecho, las arritmias cardíacas y la taquicardia sinusal, las cuales corresponden a **patologías completamente diferentes a las mediadas por FGF, e decir, condiciones que no tienen conexión con el espíritu de la invención**, de donde se desprende que sus contenidos nada podrían indicarle a la persona versada en la materia interesada en proporcionar un alternativa terapéutica para las enfermedades mediadas por los FGFs."

Se reconoce que en D1(D3) y D2 (D4), no se encuentra al menos una referencia o mención acerca del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), y mucho menos, sobre el efecto de este tipo de polipéptidos en el desarrollo de diversas condiciones patológicas en los tejidos adultos y que los derivados de indolizina allí enseñados tienen propiedades farmacológicas adecuadas para el tratamiento de ciertas condiciones cardiovasculares, particularmente la angina de pecho, las arritmias cardíacas y la taquicardia sinusal, las cuales corresponden a patologías completamente diferentes a las mediadas por FGF, e decir, condiciones que no tienen conexión con el espíritu de la presente invención.

5. Afirma el solicitante que: "En este sentido, es importante que esa oficina tenga presente que en el documento D1(folio: 441, pg7 del recurso), no sólo no se menciona que los derivados de indolizina tengan capacidad para inhibir algún FGF, sino que además allí se señala que es totalmente inesperado que las indolizinas tengan actividad farmacéutica, toda vez que no habían sido empleadas con fines terapéuticos anteriormente. De acuerdo con lo anterior, es claro que a partir de D1 (i) la actividad de los derivados de indolizina resulta sorprendente, (ii) no tiene ninguna relación con los factores de crecimiento de fibroblasto y (iii) es específica para el tratamiento de enfermedades como taquicardia sinusal, angina de pecho y arritmia cardíaca, es decir, condiciones cardíacas que no se relacionan con la actividad farmacológica de los derivados de indolizina de la presente invención".

Se acepta que en D1 no se menciona que los derivados de indolizina tengan capacidad para inhibir algún FGF, lo que resulta una actividad sorprendente de los derivados de indolizina ahora reclamados; pero no es cierto que también se señalaba que es totalmente inesperado que las indolizinas tengan actividad farmacéutica, toda vez que no habían sido empleadas con fines terapéuticos anteriormente; porque D1, ya señalaba que los compuestos de esa invención presentan propiedades farmacológicas útiles en el tratamiento de enfermedades como taquicardia sinusal, angina de pecho y arritmia cardíaca, los cuales son fines terapéuticos.

Se acepta que los derivados de indolizina ya conocidos en D1, tienen capacidad específica para el tratamiento de enfermedades como taquicardia sinusal, angina de pecho y arritmia cardíaca, es decir, condiciones cardíacas que no se relacionan con la actividad farmacológica de los derivados de indolizina de la presente invención, porque los compuestos divulgados en D1 actúan como moduladores de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  antiadrenérgicos (D1, pg8, líneas12-14).

6. Dice el solicitante que (folio: 442, pg8 del recurso): "Algo similar sucede con la referencia D2, la cual si bien revela derivados de indolizina, enseña que tales derivados encuentran utilidad en el tratamiento de ciertos síndrome patológicos del corazón, más particularmente para la angina de pecho y las arritmias cardíacas (ver página1, líneas 25 a 35 de D2), afecciones que corresponden a las señaladas en el documento D1 como las adecuadas para ser tratadas debido al efecto anti-adrenérgico reconocido en el estado de la técnica para los derivados de indolizina, lo cual ha sido corroborado en D2 al afirmar lo siguiente:

*"Se ha encontrado muy sorprendentemente ahora que al sustituir derivados de dialquilaminoalquiloxibenzoil indolizina en una forma apropiada con uno o más grupos metilo o metoxi o átomos de halógeno por ejemplo cloro, bromo, o yodo, se obtienen compuestos que presentan un espectro mucho más amplio de propiedades cardiovasculares que los derivados de la patente británica N° 1,518,443 mientras muestran menos toxicidad".*

Se aclara que los compuestos de D2, presentan una actividad como  $\beta$  antiadrenérgico como se afirma (pg 3, línea 42) y que debido a las sustituciones mencionadas presentan un espectro mucho más amplio de propiedades cardiovasculares que los derivados de la patente británica N° 1,518,443 mientras muestran menos toxicidad.

7. Afirma, Adicionalmente, que (443, pg9 del recurso) "los derivados de indolizina presentan un efecto  $\beta$ -antiadrenérgico que es mucho más poderoso que el de los derivados de la patente británica antes mencionada (líneas 33 a 43 de la página 3 de D2); y

*"Dado que el mediador fisiológico del sistema simpático es la epinefrina, **un compuesto que inhiba todos los efectos de la epinefrina será probablemente más activo** que un compuesto que solamente inhibe una parte de estos efectos. Por esta razón, los compuestos de la presente invención que inhiben ambos efectos  $\alpha$  y  $\beta$  de la epinefrina presentan una ventaja sobre los derivados de la patente británica N° 1,518,443 que prácticamente inhiben únicamente los efectos  $\alpha$  en las dosis mínima a la cual los otros efectos cardiovasculares ocurren ( ver líneas 29 a 34 de la página 4 de D2)".*

Se acepta que con la comparación de la actividad de los compuestos de D2, frente a los de la patente británica N° 1,518,443, hecha por el solicitante, se concluye que los compuestos de D2, *inhiben ambos efectos  $\alpha$  y  $\beta$  de la epinefrina*, lo cual es una ventaja sobre los derivados de la patente británica mencionada antes, que prácticamente inhiben únicamente los efectos  $\alpha$  de la epinefrina.

8. El solicitante afirma que (folio: 443, pg9 del recurso) " De acuerdo con lo anterior, es completamente claro que **el estado de la técnica citado por el examinador del enseña a la persona versada en la materia que los compuestos derivados de indolizina son compuestos eficaces para el tratamiento de la angina de pecho, la taquicardia y/o las arritmias cardíacas gracias a su actividad anti-adrenérgica**, al tiempo que son completamente silencioso acerca de cualquier otro tipo de actividad farmacéutica que esta clase de sustancias pueda presentar".

Se acepta que las anterioridades evaluadas D1 (D3) y D2 (D4), que corresponden a compuestos derivados de indolizina son compuestos eficaces para el tratamiento de la angina de pecho, la taquicardia y/o las arritmias cardíacas gracias a su actividad anti-adrenérgica, al tiempo que son completamente silencioso acerca de cualquier otro tipo de actividad farmacéutica que esta clase de sustancias pueda presentar.

9. El solicitante afirma que (folio: 444, pg10 del recurso) "me permito dirigir la atención de esa oficina al hecho de que el solicitante ha demostrado previamente que este tipo de afirmaciones no so correctas ni se encuentran técnicamente fundamentadas, **toda vez que no existe ninguna patología común a las referencias y la presente invención**. En este sentido, me permito señalar nuevamente que tal como ha sido descrito en D1, los compuestos allí reivindicados son útiles en el tratamiento de ciertos síndromes patológicos del corazón tales como la como taquicardia sinusal, angina de pecho y arritmia cardíaca (ver las líneas 3 a 19 de la página 2 de D1). De forma similar, los compuestos de D2 también son útiles para el tratamiento de la angina de pecho y las arritmias cardíacas (ver línea 34 de la página 1 de D2), siendo todas enfermedades cardíacas reguladas por lo s neurotransmisores adrenérgicos".

Se acepta que no existe ninguna patología común a las referencias y la presente invención.

10. Continúa argumentando que (folio: 445, pg11 del recurso): " Por el contrario, en la presente solicitud se ha establecido en forma clara que los compuestos aquí revelados son útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares ligadas a la proliferación de las células musculares lisas vasculares, tales como aterosclerosis, restenosis postangioplastia, enfermedades relacionadas con complicaciones que aparecen después de la implantación de prótesis endovasculares y/o puentes aortocoronarios u otros trasplantes vasculares e hipertrofia cardíaca o complicaciones vasculares de la diabetes tales como retinopatías diabéticas".

Se responde que, con lo divulgado en D1 y D2, se puede confirmar que no existe ninguna patología común entre estas referencias y la presente invención, ya que la angina de pecho, la taquicardia y/o las arritmias cardíacas (D1 y D2); no están relacionadas con enfermedades cardiovasculares ligadas a la proliferación de las células musculares lisas vasculares, tales como aterosclerosis, restenosis postangioplastia, enfermedades relacionadas con complicaciones que aparecen después de la implantación de prótesis endovasculares y/o puentes aortocoronarios u otros trasplantes vasculares e hipertrofia cardíaca o complicaciones

vasculares de la diabetes tales como retinopatías diabéticas, que resuelven los compuestos reclamados.

11. Finalmente, (folio 447, pg13 del recurso) en respuesta a los argumentos presentados por el solicitante, en la resolución impugnada se ha proporcionado una respuesta más que permite apreciar no solo la falta de relevancia de los documentos citados,... De acuerdo con lo expuesto en la resolución en mención, se tiene que "si bien es cierto que las moléculas de la presente invención, comparadas con las reveladas por D1 y D2, pueden tener un mecanismo de acción diferencial, **todos comparten su actividad sobre el sistema cardíaco**, lo que dejaría claro que **el experto en la materia que buscase nuevas moléculas con actividad inhibitoria sobre FGF**, actividad que se ve reflejada en el sistema cardíaco, **sí optaría por buscar anterioridades que revelaran la forma de controlar este tipo de patologías**, de manera que el efecto alcanzado por la presente solicitud no es inesperado o sorprendente". "En primer lugar, es necesario insistir en el hecho de que una persona versada en la materia que **"buscase nuevas moléculas con actividad inhibitoria sobre FGF"**, no consideraría relevantes las enseñanzas de un par de documentos como los citados, en donde se establece claramente que los compuestos allí revelados presentan actividad anti-adrenérgica, la cual no posee ninguna relación con la inhibición del factor de crecimiento de fibroblastos"

Respecto a este argumento se responde que: Es cierto que una persona versada en la materia que *buscase nuevas moléculas con actividad inhibitoria sobre FGF*, no consideraría relevantes las enseñanzas de los documentos citados (D1 y D2) porque presentan actividad anti-adrenérgica, la cual no posee ninguna relación con la inhibición del factor de crecimiento de fibroblastos.

12. "En segundo lugar, si bien la actividad inhibitoria de FGF tiene efectos sobre ciertas enfermedades de tipo cardíaco debido a la capacidad de los compuestos para tratar **enfermedades cardiovasculares ligadas a la proliferación de las células musculares lisas vasculares**, el solicitante ha señalado en forma clara que los compuestos de la invención también resultan adecuados para el tratamiento de otro tipo de enfermedades que no tienen relación con el sistema cardíaco, información que ha sido dejada de lado completamente por el examinador, toda vez que frente a otro tipo de patologías diferentes a las cardíacas los documentos citados son totalmente silenciosos".

Se acepta que la actividad inhibitoria de FGF, además de presentar efectos sobre ciertas enfermedades de tipo cardíaco debido a la capacidad de los compuestos para tratar enfermedades cardiovasculares ligadas a la proliferación de las células musculares lisas vasculares, también presenta efectos sobre otro tipo de enfermedades que no tienen relación con el sistema cardíaco, y sobre las cuales los documentos citados son totalmente silenciosos.

13. Afirma, el solicitante (folio 448, pg 14 del recurso): **"finalmente, y de manera particularmente importante, está el hecho de que si la**

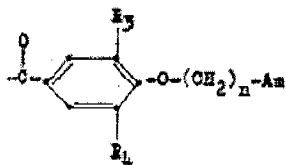
persona versada en la materia "optaría por buscar anterioridades que revelaran la forma de controlar este tipo de patologías", en referencia a enfermedades mediadas por FGF, bajo ningún punto de vista recurriría a los documentos D1 y D2, toda vez que la patologías allí mencionadas son controladas por medio de compuestos con actividad anti-adrenérgica, no antiproliferativa.

Se acepta lo argumentado, porque en puntos anteriores, ya se confirmó que los compuestos reclamados son inhibidores de FGF, con actividad antiproliferativa.

#### RESPECTO A LA ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS PETENECIENTES A LA INVENCION DENEGADA (folios 449-4450, pgs15 y 16)

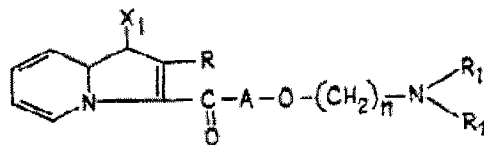
14. El solicitante argumenta mediante una comparación de los compuestos reclamados, frente a D1 y D2: en donde menciona que existen al menos dos diferencias y que dichas diferencias están en las posiciones 1 y 3.

Respecto a D1, se aclara que en la posición 1, no existe diferencia, cuando  $R_2$  es

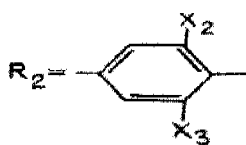


(pg 1 líneas 14-24);  $R_3$  y  $R_4$  son H, n es 2-5 y Am es un dialquilamino ya que en presente reivindicación 1,  $R_4$  es -O-alkil (2-5)-N (alkil)<sub>2</sub>.

Respecto a D2, se aclara que en la posición 1, no existe diferencia, cuando



D2 es y R significa un alquilo, fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o alcoxi;



A es  $X_2$  y  $X_3$  son H, n es 2-5 y  $R_1$  y  $R_2$  son alquilo lineal o ramificado (pg 1, líneas 5-24).

Si se acepta que las mayores diferencias entre los compuestos de la solicitud son en la posición 3 frente a D1 y D2, y que por lo tanto los compuestos son nuevos; además en D1 y D2, no existen sugerencias de dichas diferencias para llegar a la obtención de los compuestos reclamados.

#### EFFECTO TECNICO DE LA INVENCION DENEGADA

15. El solicitante dice (folio 452, pg18 del recurso): "Finalmente, y en conexión con la discusión precedente, es claro también que una afirmación como "Así mismo, en la solicitud no se evidencian datos que demuestren la ventaja de los compuestos de la solicitud con respecto al estado de la técnica" carece de toda aplicación práctica, puesto que no

tendría ningún sentido la realización y presentación de un estudio comparativo de la actividad de derivados de indolizina **antiadrenérgicos** (D1 y D2) **versus** la actividad de derivados de indolizina **inhibidores del Factor de crecimiento de fibroblastos** (presente solicitud), dado que al actuar a través de mecanismos diferentes para el tratamiento de patologías de naturaleza diferente, sus actividades farmacológicas simplemente no pueden ser comparables.

Se acepta la aclaración del solicitante respecto a que, en este caso, datos comparativos de indolizinas como antiadrenérgicos (D1 y D2) versus la actividad de derivados de indolizina inhibidores del Factor de crecimiento de fibroblastos (presente solicitud), no es una comparación correcta.

16. Afirma el solicitante que (folio 453, pg 19): "Más importante aún, los ejemplos contenidos en la solicitud sí demuestran la ventaja técnica de la invención, toda vez que a través de los mismos el solicitante ha confirmado que la actividad alegada para los novedosos derivados de indolizina reivindicados es cierta, no había sido descrita previamente en el estado de la técnica y resulta sorprendente e inesperada frente al conocimiento previo que se tiene acerca de los derivados de indolizina".

Se acepta que los compuestos nuevos reivindicados son "poderosos antagonistas del enlace de los FGFs con sus receptores", conforme se mostro en las pruebas de los folios 266-274, pgs 113-121 y que esta actividad no había sido descrita previamente en el estado de la técnica y resulta sorprendente e inesperada frente al conocimiento previo que se tiene acerca de los derivados de indolizina.

Por lo cual se considera que los compuestos de formula (I) y la composición que los contiene, son nuevos, inventivos y tienen aplicación industrial.

No obstante las reivindicaciones 7-11, que reclaman una composición, las cuales están incorrectamente caracterizadas por su utilidad; se negaran en concordancia con la objeción hecha (en el primer artículo 45, N° 3165 del 29 de febrero del 2008) respecto a la reivindicación 12 que se refería a la utilidad de dicha composición, lo cual no es objeto de patente conforme a los artículos 14 y 21 de la decisión 486.

## Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se revoca la decisión de negación y en consecuencia se concede el privilegio de patente para las reivindicaciones 1-6, de los folios 399-419 del expediente administrativo. Además se niega el privilegio de patente solicitado para las reivindicaciones 7-11 de los folios 419-420, que se refieren a composiciones, las cuales no están caracterizadas, correctamente por los componentes que la constituyen, sino por su utilidad en el tratamiento de enfermedades.

Bogotá, D. C.,