

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-029572- -00014-0000

Fecha: 2014-05-05 16:26:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 18

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.- **BIOGEN IDEC MA INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**COMPUESTOS ORGÁNICOS BICÍCLICOS ANÁLOGOS A LA ESFINGOSINA CON ACTIVIDAD AGONISTA EN UNO O MÁS DE LOS RECEPTORES DE S1P**".-Clase **A01N 43/42**.-Expediente número **12-029.572**.

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 **BIOGEN IDEC MA INC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes del estado de Massachusetts, Estados Unidos de América, domiciliada en Cambridge, Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **17897**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 19 de Marzo de 2014, en relación con la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia, por una supuesta falta de **Nivel Inventivo** de dicha solicitud.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Me permito manifestar ante ese Despacho que el mencionado Recurso de Reposición encuentra fundamento en que el contenido de la Resolución Número **17897** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada se realizó una evaluación incorrecta del objeto de la invención allí reclamada, sin considerarse su real alcance e importancia.

Es así que, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en el memorial de Noviembre 08 de 2013 (en respuesta al Oficio No. **11204**), en la Resolución impugnada ese Despacho mantiene las objeciones con respecto al Nivel Inventivo de la solicitud, afirmando categóricamente que lo siguiente:

"En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, al observar los compuestos moduladores del receptor S1P revelados en D3, habría podido modificar los sustituyentes como lo es por ejemplo por modificación de uno de sus sustituyentes, como una alternativa para así llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia".

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

Adicionalmente, me permito señalar que con el fin de clarificar aún más el objeto de la invención y resaltar las diferencias que existen con respecto al arte previo es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, tal como se expondrá a continuación.

1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio

Antes de entrar a discutir los argumentos que demuestran la patentabilidad de la presente solicitud me permito manifestar que el solicitante, al amparo de lo estipulado por el Artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000, ha modificado la solicitud presentando un nuevo capítulo reivindicatorio, que reemplaza al actualmente presentado, el cual delimita más claramente el objeto de la invención, haciendo que sean aún más evidentes las características distintivas de la invención.

En conexión con este nuevo capítulo reivindicatorio me permito resaltar que no se constituye de ninguna manera en una ampliación del alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que cuenta con pleno sustento en la descripción de la solicitud y en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, tal como se resume a continuación:

- **Reivindicación 1.** Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, donde se ha restringido únicamente a los compuestos IIa, IIIa y IIIb. De igual forma se ha modificado los sustituyentes Z¹, Z² y Z³ los cuales presentan soporte en la reivindicación 17 originalmente presentada, L1 y J presentan soporte en la reivindicación 1 originalmente presentada.

- Tiene como base la reivindicación 19 actualmente presentada, donde se ha clarificado que el fragmento del péptido β -amiloide se selecciona del grupo que consiste en los residuos 1-15, 1-14 y 1-13, tal como lo indica la reivindicación 21 actualmente presentada.
- **Nueva Reivindicación 2.** Ha sido modificada y corresponde a la reivindicación 10 originalmente presentada.
- **Nueva Reivindicación 3.** Ha sido modificada con el fin de reclamar las realizaciones preferidas del sustituyente T¹. Dicha modificación presenta soporte en la reivindicación 13 originalmente presentada, en la reivindicación 6 actualmente presentada y en la página 9 de la memoria descriptiva.
- **Nueva Reivindicación 4.** Ha sido modificada de manera que reclama los sustituyentes para Z¹, Z² y Z³. Ésta modificación presenta soporte en la reivindicación 1 actualmente presentada.
- **Nueva Reivindicación 5.** Corresponde a la reivindicación 8 actualmente presentada.
- **Nueva Reivindicación 6.** Corresponde a la reivindicación 11 actualmente presentada.
- **Nueva Reivindicación 7.** Corresponde a la reivindicación 12 actualmente presentada.

Consecuentemente, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **7 reivindicaciones** las cuales enfocan la reclamación en una realización preferida de la invención: la construcción antigénica que comprende un fragmento del péptido β -amiloide en concordancia con las enseñanzas de la descripción tal como ha sido presentada.

En vista de este hecho, y a la luz de la facultad que la Decisión Andina 486 otorga al solicitante mediante las disposiciones que establece el Artículo 34 de la misma:

"Artículo 34.- El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

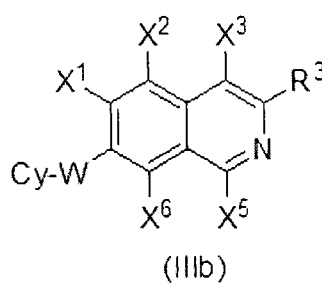
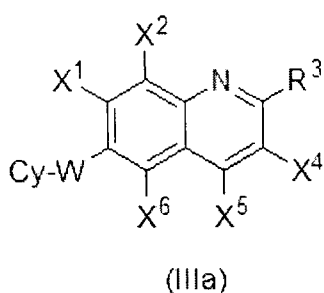
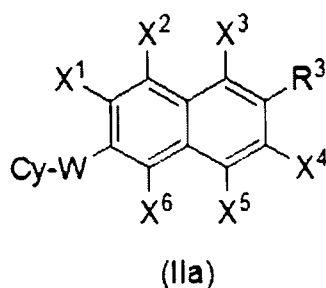
Del mismo modo, se podrá pedir la corrección de cualquier error material."
(Énfasis añadido)

Resulta claro que la presentación del mencionado nuevo capítulo reivindicatorio está amparada bajo la legislación Andina, y por lo tanto muy comedidamente solicito a ese Despacho tener en consideración dicho nuevo capítulo reivindicatorio en su análisis del presente Recurso.

2. Principales características de la invención denegada

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

La presente solicitud se relaciona con novedosos compuestos que comprenden las formulas IIa, IIIa y IIIb:



De acuerdo con lo anterior, los compuestos reclamados contienen anillos aromáticos fusionados así como aquellos que presentan heteroátomos dentro de su estructura principal, que se encuentran sustituidos por X¹, X², X³, X⁴, X⁵ y X⁶ y por W-Cy.

Dichos compuestos presentan sorprendente actividad agonista en uno o más de los receptores de S1P.

Así, el solicitante ha comprobado que los compuestos de la invención pueden presentar actividad agonista o antagonista de los receptores S1P, teniendo en cuenta el subtipo de receptor S1P3, S1P4 o S1P5.

En este sentido me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que estas propiedades mejoradas de los compuestos que son objeto de la invención no pueden de ninguna manera ser evidentes a partir de las enseñanzas del arte previo, tal como se discutirá a continuación.

3. Consideraciones técnicas frente a las enseñanzas del arte previo.

Habiendo ya contextualizado el objeto e impacto que tiene la solicitud denegada, me permito reiterar que el objeto de dicha solicitud es a todas luces inventivo con respecto a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **17897**, esto es, el documento **US2008027036 (D3)**.

Con el fin de demostrar este hecho, a continuación me permito exponer las principales razones que harían que la persona versada en la materia no pudiera de ninguna forma obtener la materia reclamada en la solicitud de negada partiendo del citado documento D3, evidenciando así la incorrecta interpretación que realiza ese Despacho del arte previo, interpretación que lo lleva a concluir de forma errónea con respecto a la patentabilidad de la solicitud.

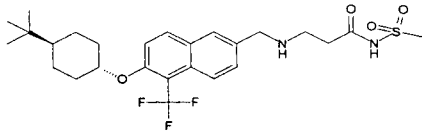
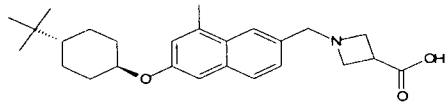
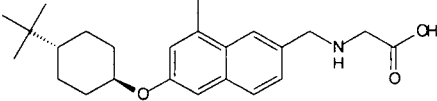
3.1. Los compuestos de la invención exhiben una actividad biológica diferente, ya que actúan sobre un objetivo diferente al de los compuestos revelados en el documento D3.

Como parte del análisis realizado respecto del nivel inventivo de los compuestos de la invención, El señor Examinador afirma que, a pesar de las diferencias estructurales entre los compuestos de la invención y los revelados en el documento D3:

"... en el documento D3 se reporta que los compuestos allí revelados cuando actúan como agonistas del receptor S1P1 presentan actividad de entre 10 nM y máximo 300nM (D3: Párr. [1204]). Si bien el límite inferior de ambos compuestos, tanto los de la presente invención como los de D3 es muy cercano, la diferencia notable se encuentra en el rango en el que se encuentran los de la presente invención, que es mucho más amplio y además el límite superior es 10 veces mayor, lo que se traduce en compuestos que son 10 veces menos efectivos que los que ya se conocen en D3." (Resaltado fuera de texto).

Con respecto a lo anterior, me permito llamar la atención a ese Despacho sobre el hecho que los compuestos divulgados en D3 regulan la actividad de los receptores de S1P, es decir, los compuestos divulgados en el documento D3 claramente no establecen actividad selectiva sobre los subtipos de receptor de S1P, tales como S1P3, S1P4 o S1P5. Explícitamente, el documento D3 establece que a los compuestos allí divulgados se les evaluó su habilidad para inducir la actividad específica como agonistas del receptor S1P1, pero es oportuno aclarar que estos compuestos fueron únicamente probados a dos valores de concentración 10 nM y 300 nM y no en un rango de concentración entre 10nM y 300 nM. Es así como el documento D3 señala que se espera que los compuestos allí divulgados modulen la actividad del receptor S1P1, útiles por ejemplo, en el tratamiento de una variedad de condiciones clínicas mediadas por los receptores de S1P-1. (párr. 1204)

En conexión con lo anterior, el solicitante ha encontrado de manera sorprendente que los compuestos actualmente reclamados exhiben actividad selectiva agonista o antagonista de los receptores de S1P. Como se muestra en la tabla a continuación, ciertos compuestos de la invención demuestran actividad agonista para los receptores S1P1 de más de 5000 nM, pero éstos mismos presentan un valor de EC50 de entre 0.2 nM a 700 nM como antagonistas selectivos para los receptores S1P5, o presentan un valor de EC 50 de 50 nM a 3 µM como antagonistas selectivos para los receptores S1P4.

Estructura	EC50 (nM)			
	S1P1	S1P3	S1P4	S1P5
 Ex. 62	>5000	>5000	453	>5000
 Ex. 276	>5000	>5000	>5000	2.3
 Ex. 273	>5000	>5000	>5000	267

En conexión con el documento D3, me permito resaltar que la lectura atenta de sus enseñanzas permite evidenciar que este no hace referencia que los compuestos presenten actividad moduladoras sobre los subtipos de receptores S1P3, S1P4 o S1P5, por lo que la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para tomar como base sus enseñanzas buscando obtener compuestos que modulen la actividad de los receptores mencionados.

En vista de lo anterior, me permito reiterar que es un hecho innegable que el documento D3 está dirigido a proporcionar compuestos los cuales únicamente modulan la actividad del receptor S1P1, por lo que es indiscutible que la persona versada en la materia no partiría bajo ninguna circunstancia de las enseñanzas de D3 buscando nuevos compuestos que modulen la actividad de los receptores S1P3, S1P4 o S1P5.

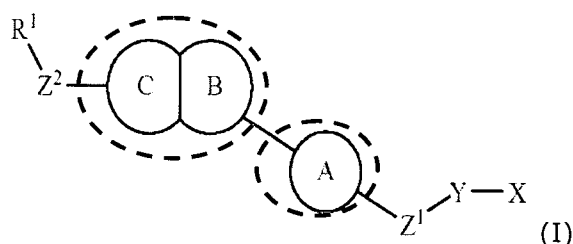
3.2. Las enseñanzas del documento D1 no conducen indefectiblemente a los compuestos que son objeto de la presente solicitud.

➤ Primeramente, me permito referirme a las afirmaciones realizadas por ese Despacho en relación con las diferencias existentes entre de los compuestos de la invención y aquellos divulgados por D3, al respecto, el Señor Examinador resalta lo siguiente:

"La diferencia entre la invención, definida en las reivindicación 1 y los compuestos de D3 consiste en la presencia de un anillo heteroarilo o arilo entre el núcleo central del anillo farmacofórico y el sustituyente R³"

A este respecto me permito señalar que los compuestos divulgados en el documento D3 difieren estructuralmente de los compuestos reclamados, particularmente en lo referente a la estructura de la anterioridad la cual presenta un biciclo B-C (encerrado en círculo rojo), en donde se observa específicamente un anillo de 6 miembros unido a un anillo de 5 miembros o un anillo de 6 miembros unido a un anillo de 6 miembros saturado. (párr. 46)

De igual forma, los compuestos de fórmula (I) presentan en su estructura el anillo A (encerrado en círculo verde) enlazado al biciclo B-C, el cual es un anillo de presencia imperativa en la estructura de los compuestos conocidos en dicha anterioridad que no puede ser reemplazado por una enlace.



En conexión con lo anterior, los compuestos reclamados en el nuevo capítulo reivindicatorio presentan una sustitución en donde R^3 corresponde a $L^1-J-L^2-T^1$, en donde L^1 es $C(R^fR^g)$. En este sentido me permito llamar la atención al hecho que el documento D3 no hace ninguna referencia a que en la posición equivalente exista la presencia de un enlace directo al núcleo bicíclico, sino por el contrario, los compuestos conocidos en la anterioridad D3 requieren la presencia de un anillo aromático en la posición A del compuesto de fórmula (I).

A la luz de lo anterior, resulta evidente que existen **diferencias claras que hacen que los compuestos reclamados en el documento D3 sean estructuralmente diferentes a los compuestos reclamados en la presente invención.**

En vista de lo anterior, cabe preguntarse ¿qué motivaría a la persona versada en la materia a llevar a cabo todas las posibles modificaciones estructurales que cabrían sobre las moléculas reveladas en D3 para llegar a los compuestos de la presente invención, ¿qué motivaría a la persona versada en la materia a seleccionar estas modificaciones y no otras?

Más aún, ¿por qué la persona versada en la materia buscaría modificar precisamente los compuestos de fórmula I de D3 para obtener compuestos que modulen la actividad selectiva agonista o antagonista para receptores S1P, es decir, que también modulen la actividad de los receptores de S1P3, S1P4 o S1P5, cuando el documento D3 únicamente brinda resultados experimentales asociados a la actividad sobre receptores S1P1.

A la luz de estos hechos resulta indiscutible que las enseñanzas del documento D3 no son suficientes para que la persona versada en la materia encuentre una motivación para modificar los compuestos de D3 en la manera específica que sería necesaria para obtener los compuestos de la invención, y mucho menos para que dicha persona versada en la materia pudiera tener certeza de que las moléculas resultantes de esta modificación serían moduladores selectivos de los receptores S1P, tales como los receptores de S1P3, S1P4 o S1P5.

➤ Adicionalmente, considero pertinente referirme a las afirmaciones realizadas por el señor Examinador, por medio de las que considera que los

compuestos de la presente invencion se reclaman de forma general sin especificar compuestos de iteres. Al respecto el señor Examinador señala que:

"...tanto en así que la anterioridad D3, propoone por lo menos 12 nucleos diferentes (ver D3; pàg 4, pàrr [0046] e inclusive se ejemplifican algunos de ellos, que no solamente se refieren a tales derivados de benzofurano sino a compuestos biciclicos analogos a la esfingosina moduladores del receptor S1P y por lo tanto la presente invencion que ademas se reclama de manera general y no determina los compuestos de interes, carece de nivel inventivo porque no se observan ventajas de los compuestos de la presente invencion, frente a los que se conocian en el estado de arte." (Resaltado fuera de texto).

A este respecto me permito señalar que tal y como afirma el Señor Examinador en la resolucion No 17897, el documento D3 en efecto divulga compuestos moduladores de la actividad de los receptores S1P, en donde se encuentran por lo menos 12 nucleos diferentes.

Contrario a esto, en virtud del nuevo capitulo reivindicatorio, èste representa una selectiva restriccion a los compuestos de interes los cuales comprenden las formulas IIa, IIIa y IIb, los cuales incluyen un nucleo particular, a los cuales ha sido probado experimentalmente su actividad selectiva sobre los receptores S1P1, S1P3, S1P4 y S1P5, es asi como los compuestos de la presente invencion demuestran ventaja tecnica sobre los compuestos conocidos en la anterioridad, ésta asociada a la selectividad por los subtipos de receptores de S1P, los cuales no habria podido ser derivados de manera obvia a partir de las enselanzas del documento D3.

En conclusion, es evidente que la anterioridad D3 no brida motivacion para que la persona normalmente versada en la materia, empleado sus conocicmeintos rutinarios en quimica hetrociclica, pueda derivar de manera obvia los compuestos de la nivencion, maxime si se tiene en cuenta que las diferencias existente entre los compuestos de la invencion y los compuestos del estado de la tecnica, no son sugeridas ni divulgadas en ningun documento del estado del arte.

De igual manera, la actividad selectiva de modulacion sobre los recpetoresde de S1P3, S1P4, S1P5 demostrada por los compuestos de la invencion, no habria podido ser presvista a partir de la anterioridad D3, teniendo en cuneta que de los compuestos de D3 solo demostraron actividad sobre receptores S1P1.

➤ De otro lado, es importante aclarar que contrario con la afirmación del Señor Examinador en cuanto a que las sustituciones en compuestos heterocíclicos, conocidos, son labores de rutina para la persona del oficio normalmente versada en la materia, me permito resaltar que aun cuando documentos básicos en el campo técnico

de la invención, como el citado por el Examinador, señalen que existen reemplazos bioisostéricos que podrían permitir tener compuestos que mantuvieran la actividad biológica original, la persona versada en la materia reconocería que existen muchas circunstancias en las cuales los reemplazos bioisostéricos resultan en una disminución de la actividad biológica del compuesto dependiendo de la manera en que este interactúe con la molécula biológica objetivo.

En este sentido me permito resaltar que para la persona versada en la materia sería claro que la interacción de un medicamento con su molécula biológica objetivo está mediada por un gran número de factores: *"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 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..."*¹

De esta forma, la interacción de un medicamento con la molécula sobre la cual va a actuar dependerá directamente de diversos factores fisicoquímicos de la molécula, como su capacidad de formar puentes de hidrógeno, su polaridad, su conformación tridimensional, su estereoquímica, su acidez o basicidad, entre otros.

Por lo tanto todos estos factores deben ser tenidos en consideración cuando se realiza modificaciones dentro de una molécula buscando un bioisótero, tal como lo señala Thornber²: *"al hacer un reemplazo bioisostérico, los siguientes parámetros del grupo a ser cambiado pueden ser considerados: tamaño, forma (ángulos de enlace, hibridización), distribución electrónica (polarizabilidad, efectos inductivos, carga, dipolos), solubilidad lipídica, solubilidad acuosa, pK_a, reactividad química (incluyendo probabilidad de metabolismo), capacidad de uniones de hidrógeno."* **"Es poco probable que un reemplazo bioisostérico deje todos estos parámetros sin perturbar"**. (Resaltado fuera de texto).

Claramente, al depender directamente de la forma de interacción del medicamento con su molécula objetivo, un remplazo bioisostérico que es útil para un sistema específico pero no necesariamente lo será para otro.

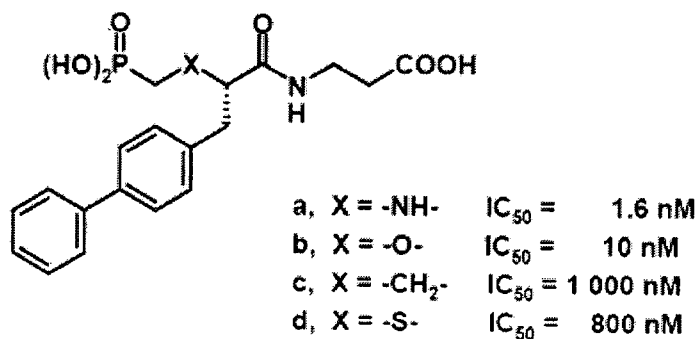
Por ejemplo, es ampliamente conocido que una serie isostérica es -NH-, -CH₂-, -O-, y que el -O- puede a su vez ser reemplazado por -S-. Sin embargo, si la

¹ Gennaro, A Editor "Remington: The Science and practice of Pharmacy" 20th edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000. Pág. 464.

² Thornber, C. W. "Isosterism and Molecular modification in drug design" Chem. Soc. Rev. 1979, 8, 563-580.

interacción del medicamento con la molécula biológica objetivo se realiza por medio de puentes de hidrógeno en la sección específica de la molécula que es modificada, este tipo de reemplazos podría conducir a una disminución significativa de la actividad.

Para ilustrar este hecho me permito referirme a compuestos probados como inhibidores de neuropeptidasa neutral (NEP 24.11)³, los cuales son mostrados en la siguiente figura:



En conexión con lo anterior, es pertinente resaltar que el sólo hecho de reemplazar el grupo amina original por un puente éter disminuye ligeramente la actividad, aun cuando ambos átomos son polares y poseen electrones desapareados que pueden estar disponibles para una interacción con el hidrógeno. Por otro lado, la disminución en la actividad es aún más notable cuando se sustituye el grupo amino por un puente metileno, el cual claramente no puede formar puentes de hidrógeno, conduciendo a una disminución significativa de la actividad (casi mil veces menos con respecto a -NH₂- y 100 veces con respecto a -O-). El mismo comportamiento se observa si se sustituye el puente éter por uno de tioéter, toda vez que el átomo de azufre a pesar de ser del mismo grupo en la tabla periódica que el oxígeno, no forma puentes de hidrógeno (razón por la cual el metanotiol es un gas a temperatura ambiente y el metanol es un líquido).

En vista de lo anterior, **para el caso que nos ocupa me permito resaltar que claramente la persona versada en la materia reconocería que no sería predecible el efecto que tendría el remplazar un átomo de carbono dentro del anillo farmacofórico, aun cuando se dicho remplazo se haga por un átomo considerado como bioisótero.**

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que los compuestos de la solicitud de patente en cuestión presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del

³ Kubinyi, Hugo, "Drug Design Course" Lecture 5, "Hydrogen Bonds and Biological Activities", Sao Paulo 2002. <http://www.kubinyi.de/>

documento D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

4. Requisitos exigidos por el Artículo 18, la evaluación del Nivel Inventivo de una Solicitud de patente.

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

Así mismo, me permito llamar la atención a ese Despacho a que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina se ha pronunciado con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente⁴:

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

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

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

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

⁴ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

Consecuentemente, para el caso que nos compete dado que a partir de las enseñanzas del arte previo citado no "salta a la vista de manera clara y directa" compuestos con específicamente las características estructurales de aquellos reclamados por la presente invención, y mucho menos a partir de las enseñanzas de estos documentos se tiene "certeza clara y manifiesta" de que estos compuestos serían moduladores selectivos potentes de los receptores S1P3, S1P4, S1P5, es evidente que el arte previo no puede afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

En conexión con lo anterior me permito muy respetuosamente señalar que en su análisis de Nivel Inventivo de la solicitud en estudio ese Despacho incurre en lo que dentro del ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención selecciona partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro del documento citado, agrupándolas de una manera particular y modificándolas de forma que permitan obtener los compuestos reclamados por la presente solicitud, pasos que de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D3 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos, máxime cuando D3 revelan moléculas en forma general que poseen actividades biológicas únicamente sobre los receptores S1P1.

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

II. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión, especialmente como es ahora reclamada dentro del capítulo reivindicatorio modificado, presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **17897** aquí impugnada, cumpliendo así a

cabalidad las disposiciones establecidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, dichos argumentos establecieron que los compuestos que se reclaman en la solicitud denegada no podrían ser derivados de manera evidente a partir de las enseñanzas de D3 máxime cuando dicho documento se refiere de forma general a compuestos que presentan actividad únicamente sobre receptore S1P1.

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

III. SOLICITUD

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y revocar la Resolución Número **17897** impugnada para conceder el privilegio de patente solicitado.

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue presentado junto con la solicitud de patente el día 20 de Febrero de 2012.

V. ANEXOS

Anexo me permito presentar me permito presentar

- (i) Recibo número 14-0012136, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (ii) Copia de las páginas **269** a **277** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, discutido en el presente memorial, el cual consta de **7** reivindicaciones.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

VI. DOMICILIO

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

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012136

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 14:57:14

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12086	03/02/2014		41.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134952	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134953	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134954	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134955	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134956	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134957	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134958	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134959	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134960	26/12/2013		320.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		128.000.00	128.000.00
			\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

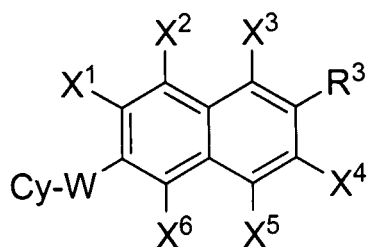
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

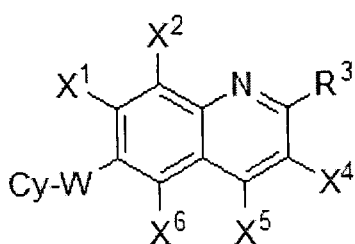
Febrero 3 de 2014 - 14:57:17

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

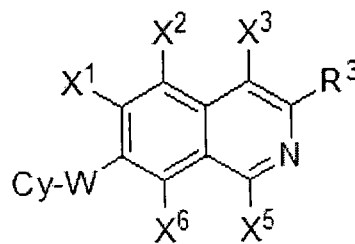
1. Un compuesto de fórmula:



(IIa)



(IIIa)



(IIIb)

5

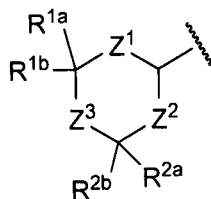
En donde:

cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 , independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-N(R^f R^g)$, $-N(R^f)SO_2 R^g$, $-SO_2 R^f$, $-S(O)_2 N(R^f R^g)$, $-CO_2 R^f$, trialquilamino, arilo, o heteroarilo;

W es $-O-$;

15

Cy tiene la fórmula:



donde:

Z^1 es $-[C(R^d R^e)]_x-$;

Z^2 es $[C(R^d R^e)]_y$;

20

Z^3 es $[C(R^d R^e)]_z$;

cada una de x, y, y z, independientemente, es 1, 2 ó 3;

cada R^d , independientemente, es hidrógeno, halo,
5 hidroxí, alquilo, alquénilo, alcoxi, o cicloalquilo;

cada R^e , independientemente, es hidrógeno, halo,
hidroxí, alquilo, alquénilo, alcoxi, o cicloalquilo;

10 R^{1a} y R^{1b} , independientemente, son hidrógeno, halo,
hidroxí, nitro, ciano, -NRfRg, alquilo, haloalquilo,
cicloalquilo, cicloalquénilo, cicloalquilalquilo,
cicloalquénilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo,
heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi,
15 cicloalquénilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi,
heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo,
cicloalquénilacilo, heterociclilacilo, arilacilo,
heteroarilacilo, tioalquilo, alquénilo, alquínilo,
cicloalquénilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

20

o R^{1a} y R^{1b} , cuando se toman juntos, son alquíleno C_2-C_5
o alquéníleno C_2-C_5 ;

R^{2a} y R^{2b} , independientemente, son hidrógeno, halo,
25 hidroxí, nitro, ciano, -NRfRg, alquilo, haloalquilo,
cicloalquilo, cicloalquénilo, cicloalquilalquilo,
cicloalquénilalquilo, heterociclilalquilo, arilalquilo,
heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi,
cicloalquénilalcoxi, heterociclilalcoxi, arilalcoxi,
30 heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo,
cicloalquénilacilo, heterociclilacilo, arilacilo,

heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

o R^{1a} y R^{2a} , cuando se toman juntos, son alquilenos

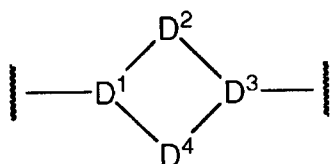
5 C_1-C_5 o alquenileno C_2-C_5 ;

donde R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} están cada uno, independientemente, sustituidos por 0-5 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, o $-CO_2R^f$;

R^3 es $-L^1-J-L^2-T^1$;

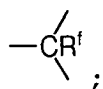
L^1 es $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^f)C(O)-$, $-N(R^f)-$, $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$, o un enlace;

J es $-[C(R^fR^g)]_n-$, $-N(R^f)-[C(R^fR^g)]_n-$, o un enlace, donde
15 cada n , independientemente, es un entero de 0 a 5; o J es



donde

cada uno de D^1 y D^3 , independientemente, es $-N$ (with two bonds) or



20

D^2 es $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$, o $-N(R^f)-[C(R^fR^g)]_k-$; y

D^4 es $-[C(R^fR^g)]_m-$;

donde k es 1 ó 2; y m es 0, 1, 2 ó 3;

25

siempre y cuando no más de 2 átomos del anillo de D^1-D^4 sean N u O;

L^2 es $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fG)-$, $-C(G)_2-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$,
 5 $-C(R^fR^g)-C(R^fG)-$, $-C(R^fR^g)-C(G)_2-$, o un enlace;

T^1 es $-C(O)(OR^f)$, $-C(O)N(R^f)S(O)_2R^f$, tetrazolilo,
 $-S(O)_2OR^f$, $-C(O)NHC(O)-R^f$, $-Si(O)OH$, $-B(OH)_2$, $-N(R^f)S(O)_2R^f$,
 $-S(O)_2NR^f$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, o $-P(O)_2(OR^f)$;

10

cada G, independientemente, es hidrógeno, hidroxilo, un halógeno o trifluorometilo;

cada R^f , independientemente, es hidrógeno, hidroxilo,
 15 halo, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino,
 cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo,
 heterociclilo o NH_2 ; donde cada alquilo, cicloalquilo,
 cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están
 opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes
 20 independientemente seleccionados del grupo que consiste en
 halo, oxo, $-CN$, $-CHO$, $-CG_3$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo, $-OCG_3$, alcoxi,
 cicloalcoxi, cicloalqueno, amino, alquilamino,
 dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo,
 alquilaminosulfonilo, y dialquilaminosulfonilo;

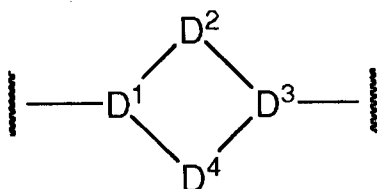
25

cada R^g , independientemente, es hidrógeno, hidroxilo,
 halo, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino,
 cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, o
 heterociclilo; donde cada alquilo, cicloalquilo,
 30 cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo están
 opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes

independientemente seleccionados del grupo que consiste en
halo, oxo, -CN, -CHO, -CG₃, -OH, -NO₂, alquilo, -OCG₃, alcoxi,
cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino,
dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo,
5 alquilaminosulfonilo, y dialquilaminosulfonilo;

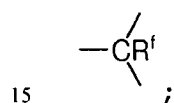
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde L¹ es -
10 C(R^fR^g)- y J es -NR^f- o



donde

cada uno de D¹ y D³, independientemente, es , o



D² es -[C(R^fR^g)]_k-, -[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)- , -[C(R^fR^g)]_k-O-, -
N(R^f)- o -N(R^f)-[(CR^fR^g)]_k- ; y

20 D⁴ es -[C(R^fR^g)]_m-;

donde k es 1 ó 2; y m es 0, 1, 2 ó 3.

siempre y cuando no más de 2 átomos del anillo de D¹-D⁴
25 sean N u O, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, donde T^1 es $-C(O)(OR^f)-C(O)N(R^f)S(O_2R^f)$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, $-P(O_2)(OR^f)$, tetrazolilo o $-S(O)_2OR^f$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde Z^1 es $-CH_2CH_2-$; Z^2 es $-CH_2-$; Z^3 es un enlace o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^{1a} y R^{2a} son ambos hidrógeno y R^{1b} es fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, i-pentiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, neopentiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi, o

20 ciclohexiloxi.

6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(fenilsulfonil)propanamida;

3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)-N-(fenilsulfonil)propanamida;

ácido 2-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico;

30

- ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)butanoico;
- ácido 2-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)acético;
- 5 ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico;
- ácido 3-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)propanoico;
- ácido 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-
10 il)metil)azetidina-3-carboxílico;
- ácido 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico;
- ácido 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- 15 ácido 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico;
- ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)propanoico;
- ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftaleno-2-
20 il)metilamino)-2,2-difluoropropanoico;
- ácido 2,2-difluoro-3-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico;
- ácido 2-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)amino)acético;
- 25 ácido 4-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)amino)butírico;
- ácido 4-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)amino)butírico;
- ácido (R)-1-((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-
30 il)metil)piperidina-3-carboxílico;

- ácido (S)-1-((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidina-3-carboxílico;
- ácido 4-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)butírico;
- 5 ácido 5-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)pentanoico;
- ácido 6-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)hexanóico;
- ácido 4-(6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-3,4-
- 10 dihidroisoquinolin-2(1H)-il)butanoico;
- ácido 4-(6-(cis-4-terc-butilciclohexiloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)butanoico;
- ácido 2-(((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)amino)etilfosfónico;
- 15 ácido 2-(2-(5-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)indolin-1-il)-2-oxoetilamino)etilfosfónico;
- ácido 3-amino-4-(5-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)indolin-1-il)-4-oxo-butanoico;
- ácido 3-([6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-
- 20 ilmetil]-amino)-propiónico;
- ácido ([6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino)-acético;
- ácido 4-([6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino)-butírico;
- 25 ácido 1-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-azetidina-3-carboxílico; y
- 1-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxilato;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5