



No. 13-001349- -00013-0000

Fecha: 2015-03-19 16:53:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 8

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

Expediente No. 13-001-349

TÍTULO SOLICITADO: "DERIVADOS DE INDOLIZINA CARBONIL
HETEROARIL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES
DE FGF Y PROCEDIMIENTOS PARA SU
PREPARACIÓN."

PUBLICACIÓN:

Gaceta 665 de 15 de Abril de 2013, N° de publicación
361.

PRIORIDAD:

FR 1055477 06/07/2010

SOLICITANTE:

SANOFI

APODERADO:

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

TRÁMITE:

Pronunciamiento frente al Recurso de Reposición
contra la Resolución 59493 de septiembre 30 de
2014, por la cual se niega una patente de invención.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al
pie de mi firma, reconocido apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.** en
el asunto de la referencia, de manera respetuosa, y dentro de los términos de ley,
me permito pronunciarme sobre el Recurso de Reposición presentado por el
solicitante contra la Resolución 59493 de septiembre 30 de 2014, por la cual se
niega la solicitud 13-001349 el privilegio de patente de invención.

I. PETICIÓN

Sírvase ratificar la negación del beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 13-001349, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000. Lo anterior, con base en los argumentos, fundamentos y pruebas que dentro de los términos que oportunamente he presentado a ese Despacho, y en los argumentos que planteo en el presente memorial.

II. ARGUMENTOS SOBRE LOS FUNDAMENTOS DEL RECURSO Y MOTIVOS DE INCONFORMIDAD

El Recurso de Reposición presentado contra la Resolución 59493 de septiembre 30 de 2014, por la cual se niega a la solicitud 13-001349 el privilegio de patente de invención sostiene que dicha solicitud posee Nivel Inventivo. Sin embargo, sin embargo, se explicarán a continuación algunos aspectos que demuestran que la solicitud referida no cumple con dicho requisito.

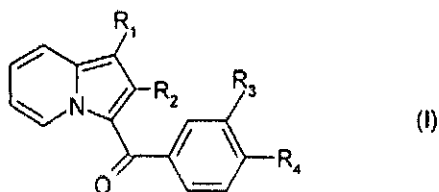
Modificación al capítulo reivindicatorio

La recurrente ha modificado el capítulo reivindicatorio argumentando que el mismo ahora cumple con el requisito de claridad, y que su alcance está restringido a materia soportada en la descripción. Veamos:

- La reivindicación 1 ha sido modificada para limitar la fórmula (I) a los compuestos ensayados y debidamente soportados en la descripción tal como fue originalmente presentada.
- El pliego reivindicatorio ha sido modificado de manera que se restringido a un número razonable de alternativas que se encuentran soportadas en la descripción.

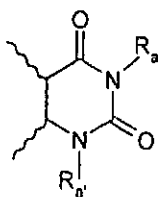
Sin embargo, la reivindicación principal mantiene un alcance inaceptablemente amplio, derivado de la simple observación de su fórmula Markush, la cual tiene varias alternativas como los grupos A, B y C, y en el significado radicales como R5, Ra, Rb', Rc, Rc', Rc'' y R6:

1. Compuesto de fórmula (I) :

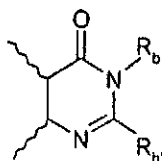


en la que:

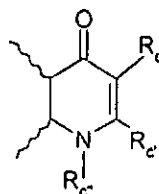
- R_1 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo $-OR_5$,
- R_2 representa un grupo C_1-C_6 -alquilo o un grupo fenilo,
- R_3 y R_4 juntos forman, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al cual están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que corresponde a uno de la fórmula (A), (B) o (C) a continuación :



(A)



(B)



(C)

en el que las líneas onduladas representan el núcleo fenilo al cual se unen R_3 y R_4

y:

. R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6 -alquilo, - C_1-C_6 -Alk-COOR₅, - C_1-C_6 -Alk-CONR₇R₈,

. $R_{a'}$ representa un átomo de hidrógeno,

. R_b representa un átomo de hidrógeno,

. $R_{b'}$ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,

. R_c representa -COOR₅, -CONR₇R₈, o un grupo heteroarilo,

. R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

. $R_{c'}$ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,

- R_7 y R_8 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, o grupos C_1-C_6 -alquilo,

- R_7 y R_8 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos C_1-C_6 -alquilo, o bien R_7 and R_8 forman juntos un anillo saturado de 3 a 8

eslabones que puede contener opcionalmente un heteroátomo,

- Alk representa una cadena C_1-C_6 -alquileo lineal o ramificada, y opcionalmente en la forma de una sal farmacológicamente aceptable de la misma.

Frente a este hecho, se observa en la descripción que aproximadamente 20 compuestos tienen soporte y sustento con lo relacionado a la actividad biológica que se detalla en los ejemplos 16, 17, 18 y 19, en los cuales se presentan datos de reducción en los parámetros medidos en el caso de angiogénesis, e inhibición de proliferación en algunos reactivos biológicos; sin embargo, la reivindicación principal modificada carece de sustento en la descripción en torno al efecto

biológico, pues su alcance cubre una serie de compuestos sin evidencia sobre su respectivo efecto técnico.

De igual manera, las reivindicaciones 2 a 4 también poseen una gran cantidad de compuestos que no están debidamente sustentados en la descripción; en consecuencia, las reivindicaciones modificadas presentadas por la recurrente carecen de sustento y soporte en la descripción.

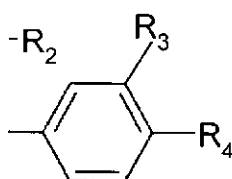
Nivel inventivo

- La pertinencia de los documentos citados por el Examinador

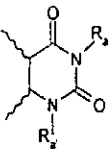
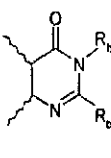
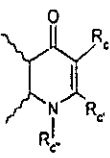
La recurrente menciona que aunque las anterioridades D1 a D3 incluyen en las reivindicaciones la posibilidad de cierre de anillo de R3 y R4 resultante en un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros con nitrógeno y oxígeno, pero que no divulgan **específicamente ejemplos** de anillos heterocíclicos formados por los sustituyentes R3 y R4.

En este aspecto es pertinente señalar que aunque las referencias D1 a D3 no ejemplifiquen tal estructura, si la **sugieren**, y para efectos de la evaluación de nivel inventivo, debe comprenderse que tal información es suficiente para afectar la solicitud por este requisito. En otras palabras, en el caso supuesto que un técnico medianamente versado en la materia estuviera tratando de hallar compuestos derivados de indolizina para su aplicación terapéutica en casos de cáncer, al observar enseñanzas de D1, D2 y D3, claramente había sido motivado a incluir este tipo de anillos en los ensayos de síntesis – *in silico* o *in situ* - de éstas moléculas.

Para aclarar lo anterior, debemos tener en cuenta que el anillo heterocíclico que puede formarse entre R3 y R4 corresponde a la siguiente estructura:



para la cual, el significado de R3 y R4 en las anterioridades es:

Reivindicación modificada de la Solicitud denegada	D1	D2	D3
R3 y R4 juntos forman, con lo átomos de carbono del núcleo fenilo al cual están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que corresponde a uno de la fórmula (A). (B) o (C) a continuación:    (A) (B) (C) Ra representa un grupo C1-C6-Alk-COOR5, Ra' y Rb representa un átomo de hidrógeno, Rb', Rc' y Rc'' representa un átomo de hidrógeno o un alquilo, Rc''' representa -COOR5 R5 y R6 que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, o grupos C1 – C6 alquilo, Alk representa una cadena C1-C6-alquileo lineal o ramificada y opcionalmente en la forma de una sal farmacológicamente aceptable de la misma.	R3 y R4 forman juntos un heterociclo insaturado de 5 a 6 miembrosII (Pág. 4, línea 11)	R3 y R4 forman juntos un heterociclo insaturado de 5 a 6 miembros (Pág. 4, línea 26)	R3 y R4 junto con los átomos de carbono del anillo de fenilo al que están unidos forman un anillo de 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo tal como oxígeno

Como se observa en la tabla anterior, aunque se han retirado algunas pocas opciones que estaban en la reivindicación denegada, se observa que la característica técnica esencial de la materia divulgada por la solicitud denegada se mantiene en el nuevo capítulo reivindicatorio, y es precisamente tal característica la que se considera obvia para la persona versada en la materia a la luz de lo divulgado en D1, D2 y D3.

Además, el conocimiento de farmacia química habría sugerido al técnico medio a incluir en el “anillo R3+R4” heteroátomos como el nitrógeno para modificar las propiedades biológicas de los compuestos, por lo que, resulta obvio la obtención de compuestos como los reclamados como una alternativa a los derivados de indolizina ya conocidos.

En conclusión, los documentos D1, D2 y D3 citados por el Examinador afectan de forman forma contundente el nivel inventivo de la patente denegada.

- Declaración de un nuevo efecto técnico sorprendente: La disminución de la toxicidad

De la lectura de la materia descriptiva, se observa sólo a algunos de los ejemplos se les ha sustentado un efecto técnico, veamos:

Ejemplo 16: compuestos 87 – 90 , 96 y 105 (efecto de inhibición de angiogénesis)

Ejemplo 17: compuesto 69 – 66 , 96 y 105 (efecto de inhibición de proliferación)

Ejemplo 18: compuestos 76, 62, 35, 1, 11, 20, 15, 69 y 76 (inflamación y angiogénesis)

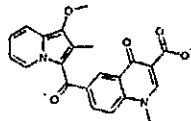
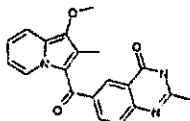
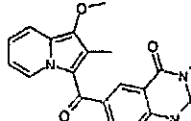
Además, en ninguno de los ejemplos de la descripción se demuestra el efecto técnico de disminución de la **toxicidad**, sin embargo la recurrente menciona en su memorial:

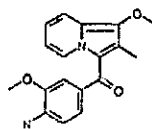
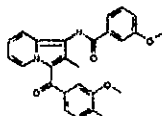
De esta forma, atentamente señalamos que los compuestos de acuerdo a la invención donde R3 y R4 forman un heterociclo de 6 miembros presenta un buena actividad como inhibidores de FGFs junto con un toxicidad baja (página 69, líneas 25-36).

Únicamente se encuentra en el documento descriptivo, la simple mención de la baja toxicidad sin presentar datos que sustentaran tal información, así:

Gracias a su baja toxicidad y sus propiedades farmacológicas y biológicas, los
35 compuestos de la presente invención encuentran su utilización en el tratamiento y la
prevención de cualquier carcinoma que tenga un grado de vascularización importante
tales como los carcinomas de pulmón, mama, próstata, esófago, páncreas, hígado,

Ahora bien, la recurrente hasta la presente etapa del trámite, es decir, memorial recurso de reposición, señala que los compuestos de los ejemplos 62, 15 y 11 poseen una toxicidad reducida en comparación con el compuesto 94 de D1 y 56-60, 62-63 de D3:

Ejemplo 62  (R3-R4* forman un grupo de fórmula (A))	Ejemplo 15  (R3-R4* forman un grupo de fórmula (B))	Ejemplo 11  (R3-R4* forman un grupo de fórmula (C))
Prueba de Ames: Negativa	Prueba de Ames: Negativa	Prueba de Ames: Negativa

Ejemplo 94 de D1 	Monómero de ejemplos 56-60, 62-63 de D3 
Prueba de Ames: Positiva	Prueba de Ames: Positiva

De manera que la baja toxicidad no había sido sustentada previamente.

Por otro lado, el resultado del test de Ames es positivo o negativo, y el anexo sobre cómo realizar un test de ames correctamente se refiere a información que versa sobre la realización del test, , mas no una divulgación clara de los resultados analizados y su validez estadística, ya que siquiera se presentan resultados obtenidos por réplicas o similares.

En síntesis, la información suministrada no presenta indicios que permitan corroborar el tratamiento estadístico de los datos que supuestamente arrojan el resultado de baja toxicidad de los compuestos reclamados.

Adicionalmente, y según el estado de la técnica el tratamiento de los datos de este ensayo debe ser muy cuidadoso "Modeling the Ames test", Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects, Stead et al, vol. 85, issue 1, p. 13-27, febrero de 1981¹:

Despite the value and widespread use of the Ames test, little attention has been focused on standardizing quantitative methods of analyzing these data. In this paper, a realistic and statistically tractable model is developed for the evaluation of Ames-type data. The model assumes revertant colony formation at a any dose

¹ DO - [http://dx.doi.org/10.1016/0165-1161\(81\)90282-X](http://dx.doi.org/10.1016/0165-1161(81)90282-X)

UR - <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016511618190282X>

*follows a Poisson process, while the mean number of revertants per plate is a nonlinear functions of up to 4 parameters. An exponential decay term can be included in the model to adjust for toxicity. The resultant system of nonlinear equations is solved using a modified Gauss-Newton iterative scheme to obtain maximum likelihood estimates of the model parameters. Significance of the key parameters is tested by fitting reduced models and using likelihood ratio tests. The model's performance is demonstrated on data from organic extracts of various environmental contaminants. **Among the advantages of the proposed model are (1) no data is discarded in the parameter estimation process, (2) no arbitrary constants need to be added to zero counts or doses, and (3) no mathematical transformation of the data is required.***

Por lo tanto, mencionar ahora que los compuestos de los ejemplos 62, 15 ú 11 poseen una toxicidad reducida en comparación con compuestos de D1 y D3, se considera un nuevo argumento y en consecuencia, resulta una ampliación de la materia en una etapa del trámite en la cual ya se considera que la solicitud ha sido denegada.

En adición a lo anterior, se considera que es imposible extrapolar los resultados del test de Ames de los compuestos 62, 15 y 11 a la totalidad de compuestos contenidos dentro del alcance de la reivindicación principal.

En conclusión, la información de ensayos de toxicidad no es oportuna, completa, ni extrapolable a los demás compuestos de la reivindicación modificada y por lo tanto no puede ser tomada como una prueba del efecto técnico que demuestre o soporte la existencia de nivel inventivo. Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho ratifique la negación de la solicitud en comento.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.