

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. 06-083386- -00007-0000

Fecha: 2010-11-17 16:49:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DESHIDROFENILAHISTINAS Y SUS ANÁLOGOS Y LA SÍNTESIS DE DESHIDROFENILAHISTINAS Y SUS ANÁLOGOS".-Clase C07D 403/06.-Expediente número 06-083.386.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 9 de Julio de 2010, y a mi memorial de plazo de Septiembre 30 de 2010.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2304** bajo los acápites de Claridad del Capítulo Reivindicatorio y Nivel Inventivo de la solicitud en estudio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En primera instancia, el Señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, resaltando que la referencia a los sustituyentes **Z**, **Z₁**, **Z₂**, **Z₃** y **Z₄** no definiría de manera inequívoca el alcance de la reclamación toda vez que se estarían incluyendo un gran número de posibilidades en el caso en el cual n es igual a 1, y no se están delimitando los significados de dichos sustituyentes en el caso en el cual n es igual a cero.

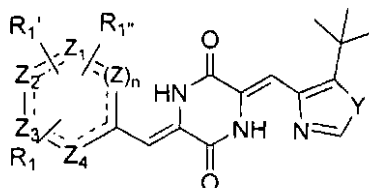
Por otro lado, el Señor Examinador resalta que debido a esta gran cantidad de posibilidades que ofrecen los mencionados sustituyentes **Z**, **Z₁**, **Z₂**, **Z₃** y **Z₄**, tampoco es claro qué tipo de compuestos se formarían en el caso en el que **R₁**, **R₁'** y **R₁''** formen un dioxol o un benceno.

Así mismo, el Señor Examinador señala que dado que los radicales **R₄**, **R₆**, **R₂**, **R₃**, **R₅**, **X₁** y **X₂**, han sido definidos con una sola posible equivalencia, esta debe ser incluida dentro de la fórmula general para evitar confusiones.

Tomando en consideración estas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado de manera que este defina claramente los compuestos que son objeto de la presente invención.

En relación con estas modificaciones me permito resaltar que no constituyen de ninguna manera una ampliación del alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como único fin delimitar más claramente la invención de acuerdo con las realizaciones preferidas reveladas en la descripción de la solicitud.

De esta manera, dentro de la reivindicación 1 se ha sustituido la fórmula (I) por una nueva fórmula general, la cual incluye las equivalencias de los sustituyentes R_4 , R_6 , R_2 , R_3 , R_5 , X_1 y X_2 , como sigue:



Como consecuencia de a lo anterior, se ha eliminado de la reivindicación 1 la referencia hecha a estos sustituyentes que ya no es necesaria.

De otro lado, se ha eliminado la posibilidad de que Y corresponda a un átomo de nitrógeno sustituido, especificando su correspondencia como $-NH$, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un grupo metileno.

Así mismo, se ha redactado nuevamente la referencia a los sustituyentes Z , Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 , de manera que se define exactamente a que tipo de anillos pueden corresponder:

" Z , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , n y los enlaces punteados son seleccionados de manera que el anillo que contiene Z , Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se selecciona del grupo que consiste de fenilo, piridinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo e imidazolilo;"

Por otra parte, me permito señalar que, contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, los compuestos específicos revelados dentro de la descripción de la solicitud si ejemplifican el caso en el cual R_4 , R_1' y R_1'' forman un dioxol. En este sentido me permito llamar la atención a ese Despacho a los compuestos KPU-22 (correspondiente al compuesto 2381 de la tabla 3.1 página 144) y KPU-30 de las páginas 140 y 159 de la descripción de la solicitud, los cuales incluyen este tipo de anillo fusionado.

Como consecuencia de lo anterior, el capítulo reivindicatorio es totalmente claro al definir las dehidrofenilhistinas de la presente invención, y por lo tanto se ajusta completamente a lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. NIVEL INVENTIVO.

El Señor Examinador objeta la altura inventiva de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas de los documentos **EP 1264831 (D1)** y **US 2002143021 (D2)**, cada uno de ellos en combinación con alguno de los documentos **Folkes, A. et al Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2589-2592, 2001 (D3)**, **Bergman, J. et al Bioorg. Med.**

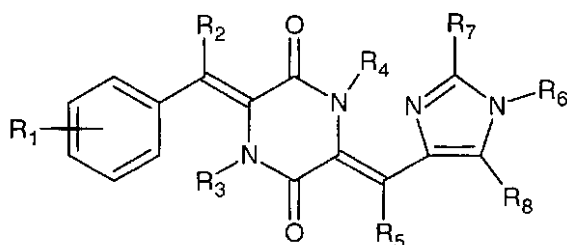
Chem. Lett. 11, 1411-1415, 2001 (D4) y Sölter, S. et al. Tetrahedron letters, 43, 3385-3386, 2002 (D5).

En relación con estos documentos, el Señor Examinador afirma que: "en el estado del arte se encuentran documentos que anticipan el conjunto de elementos técnicos que caracterizan los compuestos de la invención y además prevén su actividad farmacológica, tal es el caso de los documentos D1 y D2. Y una persona medianamente versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de derivar la estructura de los derivados de dicetopiperazina con base en las enseñanzas de los documentos **D1** ó **D2**, en combinación con cualquiera de las publicaciones del estado del arte **D3** a **D5**, por lo que tal y como se presenta la materia es claro que carece de altura inventiva y no cumple con las disposiciones normativas del artículo 18 D 486."

Sobre este particular me permito señalar que ninguno de los documentos D1 o D2 posee elementos que conduzcan inequívocamente a los derivados de deshidrofenilahistina de la presente invención, y los señalados documentos D3 a D5 no subsanan estas deficiencias. Así mismo, los compuestos reclamados por la solicitud en estudio tienen sorprendentemente una mayor actividad citotóxica con respecto a aquella que es exhibida por los análogos comprendidos por el estado del arte, tal como se discutirá a continuación.

4.1. El documento D1 se refiere de manera general a un gran número de dicetopiperazinas pero no conduce de forma evidente a los derivados de deshidrofenilahistina objeto de la presente invención.

El citado documento D1 divulga compuestos inhibidores de la división celular que comprenden varios grupos deshidrodicetopiperazinas, tales como deshidrofenilahistinas o análogos del mismo, y un grupo deshidrogenasa, reunidos en la siguiente fórmula general:

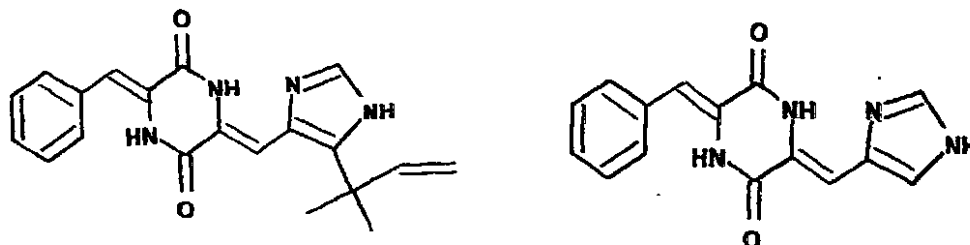


Donde cada una de las variables R_1 a R_8 se seleccionan entre un gran número de posibilidades lo que conllevarían a una innumerable cantidad de compuestos.

Sumado a esto, si bien el documento D1 señala que los compuestos allí revelados presentan una fuerte actividad antitumoral, sólo revela específicamente los resultados de actividad obtenidos con dos compuestos, la deshidrofenilahistina y la (Z,Z)-tetradeshidro-ciclofenilahistina, CFH (Ejemplo 8, Tabla 16, página 17, Líneas 37 a 57, D1), señalando que:

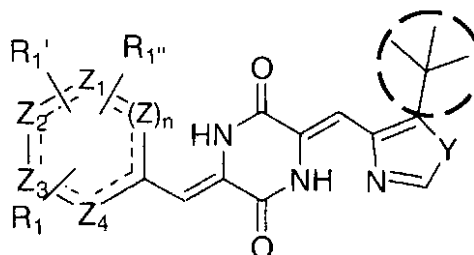
"En cada caso una variedad de dehidrodicetopiperazinas, incluyendo deshidrofenilhistina y (Z,Z)-tetrahydro-CFH mostraron que tienen actividad inhibitoria frente a la división celular, indicando que las deshidrodicetopiperazinas son útiles como inhibidoras de división celular y agentes antitumorales." (Página 18, líneas 2 a 4, D1).

Es decir, el documento D1 sólo indica que los compuestos:



Poseen la actividad deseada, pero no resalta de ninguna manera específicamente qué características estructurales serían deseables para obtener una respuesta biológica superior.

Ahora bien, los compuestos de la presente invención de manera particular poseen un anillo de imidazol, pirrol, oxazol o tiazol sustituido por un grupo tert-butilo:



En relación con lo anterior me permito señalar que la persona versada en la materia, partiendo de las enseñanzas de D1 no encontraría ninguna motivación para seleccionar específicamente este sustituyente, en esta posición particular del anillo de imidazol, toda vez que D1 no indica o sugiere de ninguna manera la utilidad de dicha selección.

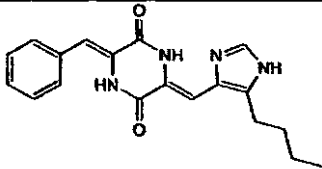
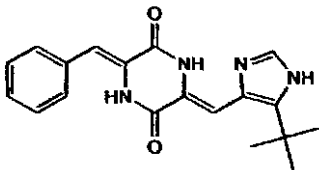
Es decir, entre los cientos de posibilidades contempladas por D1 en la sustitución de dicho anillo, ¿por qué seleccionar específicamente sustituir la posición 5 con un grupo tert-butilo?, ¿por qué no seleccionar la posición 2 con un halógeno, o un alcóxi, posibilidades igualmente consideradas en D1?, ¿por qué no preferir un anillo imidazol sin sustitución o un anillo que incluya un grupo 2-metilbut-3-en-2-ilo como los incluidos en los únicos compuestos ejemplificados?

Dentro de este contexto me permito señalar que la persona versada en la materia antes de tomarse el trabajo de modificar el arte previo debe tener una expectativa razonable de éxito que lo motive a tomar un camino en particular. De esta manera, el análisis de nivel inventivo responde no a la pregunta de qué **podría** haber hecho la persona versada en la materia, sino realmente qué **habría** hecho para solucionar el problema planteado.

Consecuentemente, el documento D1 no dirige de ninguna manera a dicha persona versada en la materia a seleccionar una u otra de las cientos de posibilidades allí cobijadas, toda vez que no señala las características estructurales deseables para mejorar la actividad de los compuestos, sino que se limita a indicar que existe dicha actividad, únicamente para dos ejemplos específicos.

Sumado a lo anterior, la característica de poseer específicamente sobre este anillo heterocíclico de 5 miembros un grupo tert-butilo en la molécula brinda de manera sorprendente una mayor actividad citotóxica a los compuestos de la invención comparados con el estado del arte.

Este hecho ha sido comprobado por el solicitante, al comparar la actividad citotóxica de la tert-butil deshidrofenilhistina, cobijada bajo el alcance de la reivindicación 1, con un análogo que estaría cubierto por el alcance del D1, la N-butil deshidrofenilhistina. Dicha citotoxicidad fue evaluada contra células HT-29, y los resultados muestran cómo de manera inesperada el compuesto de la invención es más de 7 veces más citotóxico que su análogo estructural más cercano cobijado por D1:

Compuesto	Estructura	IC ₅₀ (nM)/HT-29
n-butil deshidrofenilhistina		112
tert-butil deshidropenilhistina		<u>15</u>

Como consecuencia de lo anterior, es claro que la persona versada en la materia no encontraría dentro de D1 ninguna motivación para seleccionar específicamente un sustituyentes tert-butilo en esta sección de la molécula, y mucho menos podría predecir que el incluir este grupo brindaría una actividad citotóxica superior a los compuestos allí reclamados, y por lo tanto el documento D1 no puede afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

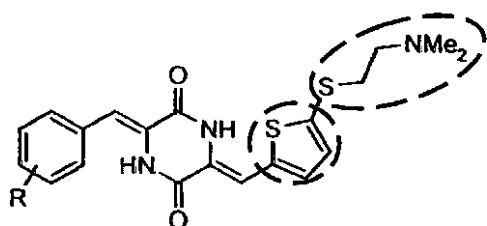
4.2. Los documentos D3 a D5 no brindan elementos suficientes para, en combinación con D1, dirigir a la persona versada en la materia inequívocamente a la presente invención.

Ahora bien, el Señor Examinador asegura que si la persona versada en la materia tomara como punto de partida las enseñanzas de D1, y extrajera de alguno de los documentos D3 a D5 las características estructurales de los compuestos allí revelados, obtendría de manera evidente la solicitud en estudio.

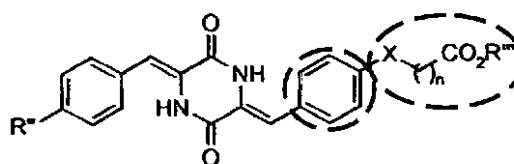
Sobre este particular me permito señalar que los documentos D3 a D5 de ninguna manera indican que las características estructurales particulares de los compuestos de la invención brindarían una actividad citotóxica superior, por lo que no sería de ninguna manera evidente llegar a esta conclusión a partir de sus enseñanzas.

Así, el documento D3 revela dicetopiperazinas que poseen actividad como inhibidores del inhibidor 1 del activador del plasminógeno PAI-1. Si bien estos compuestos tienen una estructura similar a aquella que es característica de los compuestos de la presente invención, dicho documento no muestra ni sugiere un grupo tert-butilo sustituyendo el anillo heterocíclico de 5 miembros.

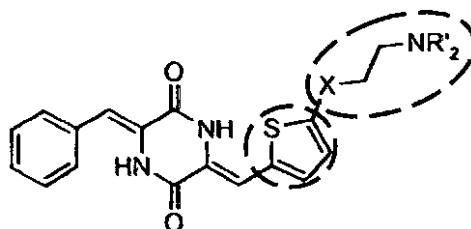
De esta forma, los compuestos revelados en D3 tienen dentro de sus estructuras un grupo tiofeno sustituido por un átomo de azufre o de oxígeno que sirve de puente con un alquil-amino, o un grupo fenilo sustituido de por un átomo de oxígeno puente o un grupo carboxamido. Contrario a esto, los compuestos de la invención **siempre** poseen un anillo de cinco miembros **nitrogenado**, el cual esta **siempre** sustituido por un grupo tet-butilo:



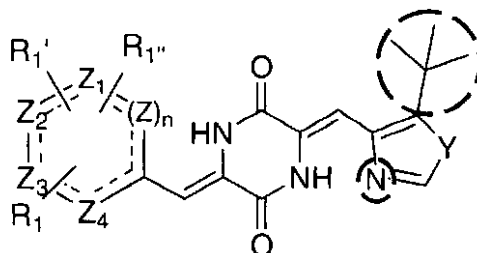
Compuestos de D3



Compuestos de D3



Compuestos de D3



Compuestos de la presente
solicitud

En relación con lo anterior me permito señalar que si la persona versada en la materia tomara como punto de partida las enseñanzas de D1 y fijara un anillo de 5 miembros nitrogenado en esta sección de la molécula, no encontraría ninguna motivación dentro de las enseñanzas de D3 para específicamente sustituir este anillo por un grupo tert-butilo, máxime cuando D3 ni si quiera considera este tipo de sustituyentes.

Consecuentemente, la combinación de los documentos D1 y D3 no conduciría de forma evidente a los compuestos reclamados por la solicitud en estudio.

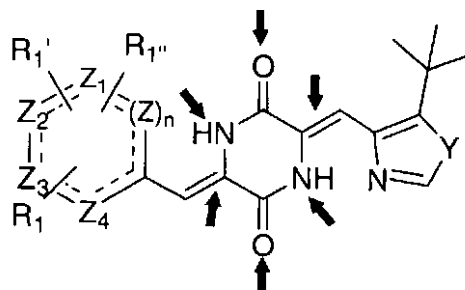
De manera similar, las características estructurales de los compuestos de D4 no brindarían una motivación para que dicha persona versada en la materia construyera las dehidrofenilhistinas de la presente invención.

El documento D4 revela una serie de piperazinonas sustituidas las cuales tienen actividad dual como inhibidores de farnesiltransferasa/geranilgeraniltransferasa-I, con una actividad prometedora como inhibidores de la señalización Ki-Ras.

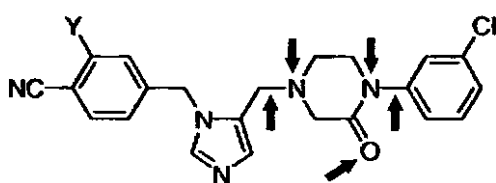
En conexión con el documento D4 me permito resaltar que los compuestos allí revelados difieren significativamente de aquellos que son objeto de la presente invención. En primer lugar, el anillo central de la molécula no corresponde a una dicetopiperazina, sino a una piperazinona, es decir, que en lugar de tener dos grupos carbonilo dentro del anillo, tiene sólo uno.

Sumado a lo anterior, el patrón de sustitución de los compuestos de D4 es completamente diferente al que está presente en los compuestos de la invención. Así, mientras que los compuestos de D4 tienen los dos nitrógenos del anillo de piperazinona sustituidos, los compuestos de la invención tienen estas dos posiciones libres.

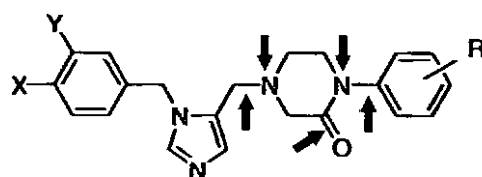
Adicionalmente, los sustituyentes sobre el anillo central de D4 son un grupo fenilo directamente unido, y un grupo metileno que sirve de puente a un anillo imidazol, mientras que en los compuestos de la solicitud en estudio están unidos mediante dobles enlaces a un átomo de carbono que sirve de puente a un anillo de 5 miembros nitrogenado sustituido por un grupo tert-butilo, y a un grupo aromático o heteroaromático de 5 ó 6 miembros.



Compuestos de la presente solicitud



Compuestos de D4



Compuestos de D4

En vista de estas marcadas diferencias, la persona versada en la materia, al combinar las enseñanzas de D1 con las de D4 tendría que ignorar casi totalmente las

características estructurales de los compuestos de D4 para poder llegar a aquellos que son objeto de la presente invención, y aún así no encontraría una razón para fijar como sustituyente sobre el anillo heterocíclico de 5 miembros un grupo tert-butilo, toda vez que ninguno de estos documentos sugiere esta sustitución.

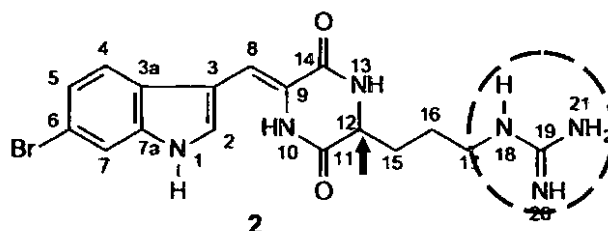
Consecuentemente, la combinación de los documentos D1 y D4 no dirige de forma evidente a obtener las deshidrofenilhistinas de la invención.

Así mismo, las revelaciones de D5 no complementan de ninguna manera las enseñanzas de D1 para obtener los compuestos de la invención.

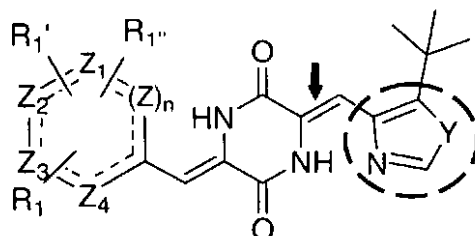
En primer lugar, el documento D5 está dirigido a un derivado de indol **aislado** de la esponja *Geodia baretii*, sin reportar ningún tipo de actividad biológica para dicho compuesto y sólo señalando que representa un producto de condensación de 6-bromotriptófano con una dicetopiperazina.

En vista de este hecho la persona versada en la materia ni siquiera estaría motivada en tomar como punto de partida las enseñanzas de D5, buscando compuestos con actividad citotóxica mejorada, toda vez que D5 no indica la actividad del compuesto allí revelado.

Sumado a lo anterior, el compuesto de D5 difiere significativamente de la estructura de las deshidrofenilhistinas de la invención. Así, en el compuesto de D5 la posición 6 del anillo de dicetopiperazina está sustituido por un grupo alquilo que sirve como puente a un grupo guanidinilo, mientras que esta misma posición en los compuestos de la invención está ocupada por un grupo metino que sirve de puente con un anillo de 5 miembros nitrogenado que siempre está sustituido por un grupo tert-butilo.



Compuesto de D5



Compuestos de la presente solicitud

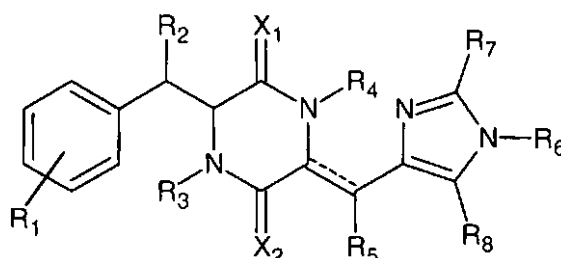
En consecuencia, a partir de los documentos D1 y D5 la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para tomar la estructura central de los compuestos de D1, con dos grupos metinos sobre el anillo de dicetopiperazina y un anillo de 5 miembros y sustituir dicho anillo con un grupo tert-butilo, toda vez que ninguno de dichos documentos sugiere este tipo particular de sustitución.

Por lo tanto los compuestos de la invención no podrían ser obtenidos de manera evidente a partir de las revelaciones de D1 y D5.

De esta forma, el documento D1 en combinación con cualquiera de los documentos D3, D4 ó D5 no conduce a la presente invención y por lo tanto no puede afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

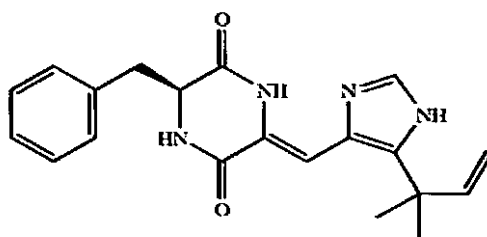
4.3. El documento D2 revela compuestos que son estructuralmente distintos a los de la presente invención.

Por otro lado, el documento D2 divulga derivados de fenilhistina con actividad antitumoral, los cuales se reúnen en la fórmula general:



Donde los sustituyentes R₁ a R₆, X₁ y X₂ se seleccionan entre un gran número de posibilidades.

Así mismo, el documento D2 señala como compuesto preferido aquel que tiene la siguiente estructura:



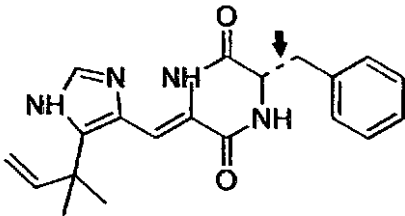
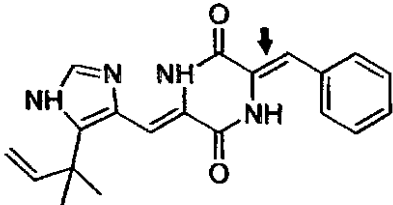
Compuesto preferido de D2

Un análisis detallado de este compuesto y de la fórmula general de D2 muestra que los compuestos revelados en D2 poseen un grupo metileno puente al anillo aromático en la posición 6 de la dicetopiperidona en lugar del grupo metino presente en los compuestos de la invención, y que en el compuesto preferido el anillo de imidazol está sustituido por un grupo 2-metilbut-3-en-2-ilo, y no por un grupo tert-butilo como ocurre en dichos compuestos de la invención.

Si se tiene en consideración que dentro de las enseñanzas de D2 no existe ninguna sugerencia que indique la posible utilidad de tener un doble enlace adicional sobre el anillo de la dicetopiperidina, es claro que la persona versada en la materia no encontraría la utilidad de realizar este cambio estructural, y por lo tanto no podría obtener los compuestos objeto de la presente invención.

Sumado a lo anterior, dicho doble enlace adicional en la posición 6 del anillo de dicetopiperazina confiere una actividad citotóxica superior a los compuestos de la invención, tal como se enseña en la Tabla 2 de las páginas 135 y 136 de la descripción de la solicitud en estudio.

En dicha tabla se compara la fenilahistina revelada en D2 con un análogo el cual posee dos dobles enlaces sobre el anillo de dicetopiperazina, la deshidrofenilahistina (KPU-01):

Compuesto	Estructura	EC ₅₀ (nM)/HT-29
Fenilahistina		1600
Dehidrofenilahistina		<u>48</u>

De los resultados consignados en la mencionada tabla 2, es evidente que el compuesto que incluye dos dobles enlaces posee más de 30 veces mayor actividad que su análogo con sólo un doble enlace.

En este punto es pertinente resaltar que dicha actividad citotóxica es adicionalmente aumentada con la presencia de un grupo tert-butilo sustituyendo el anillo de cinco miembros nitrogenado, tal como se demostró anteriormente en el presente memorial.

En conexión con lo anterior me permito señalar **que este efecto superior de la estructura de los compuestos de la invención no es de ninguna manera predecible a partir de las enseñanzas de D2, máxime cuando dicho documento no indica o sugiere alguna utilidad en introducir un segundo doble enlace sobre la molécula, ni que la presencia de un grupo tert-butilo brindaría una mejor actividad.**

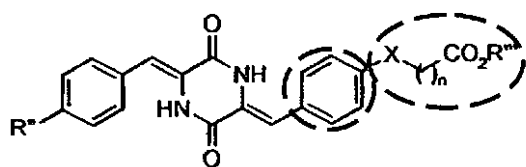
Consecuentemente, la persona versada en la materia no podría derivar de forma evidente la presente invención a partir del documento D2 y por lo tanto dicho documento no afectaría el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

4.4. Los documentos D3 a D5 no subsanan las deficiencias del documento D2 para obtener la presente invención.

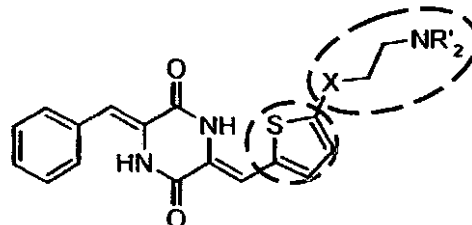
Al igual que en el caso del documento D1, aún si la persona versada en la materia complementara las enseñanzas de D2 con las revelaciones de los documentos D3, D4 ó D5 no podría llegar de forma evidente a la materia reclamada por la solicitud en estudio.

Como se discutió anteriormente, los compuestos de D3 no muestran un anillo de 5 miembros nitrogenado sustituido por un grupo tert-butilo como el que está presente en las deshidrofenilhistinas de la presente solicitud, sino que revela un grupo fenilo o un tiofeno sustituidos por un heteroátomo puente a una cadena carbonada.

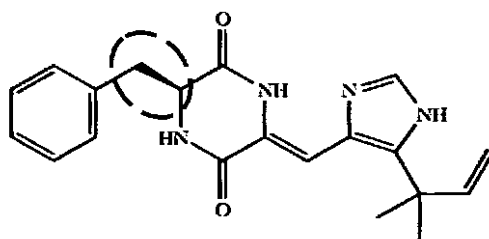
Así mismo, si bien los compuestos de D3 poseen dos dobles enlaces sobre la dicetopiperazina, ¿qué llevaría a la persona versada en la materia a tomar este doble enlace y no el metileno puente de D2, máxime cuando los compuestos de D2 si presentan exactamente la actividad deseada?



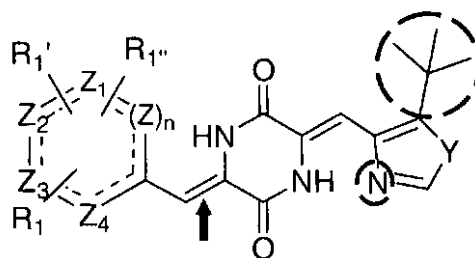
Compuestos de D3



Compuestos de D3



Compuesto preferido de D2

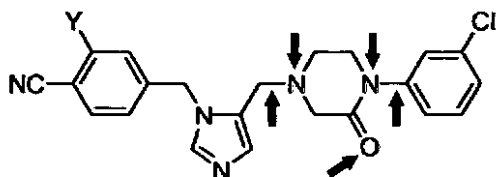


Compuestos de la presente solicitud

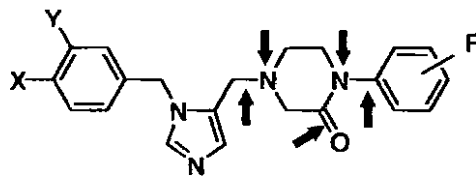
Como consecuencia de lo anterior, la persona versada en la materia no obtendría de forma evidente los compuestos reclamados a partir de las enseñanzas de D2 y D3.

En el caso del documento D4, este presenta compuestos que en primer lugar tienen como anillo central una piperazinona, sustituida por los átomos de nitrógeno, lo que difiere totalmente del anillo central de los compuestos de la invención. Para obtener la materia reclamada por la solicitud en estudio a partir de D2 y D4 la persona versada en la materia debería ignorar totalmente las características estructurales de D4, y tomar únicamente como base los compuestos de D2, adicionando un doble enlace en la posición 6 de la dicetopiperazina y un grupo tert-butilo sobre el anillo nitrogenado de 5 miembros. Esto no sería de ninguna manera obvia máxime si se tiene en consideración que D4 no revela ni sugiere estas características.

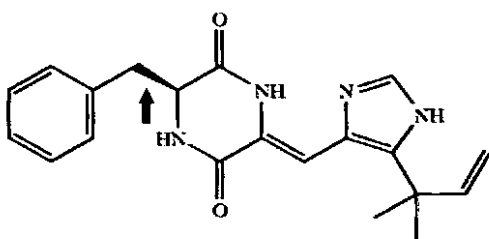
Es decir, ¿por qué tomar una dicetopiperazina como en D2 y no una piperazinona como en D4?, ¿por qué cambiar el patrón de sustitución de D4 e introducir dos dobles enlaces?, ¿por qué sustituir específicamente el anillo nitrogenado de 5 miembros con un grupo tert-butilo?



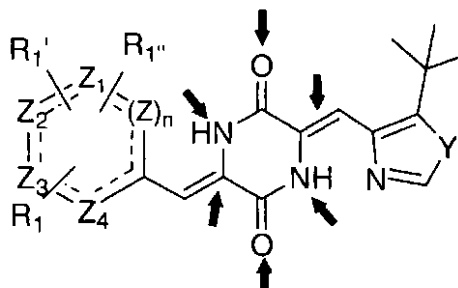
Compuestos de D4



Compuestos de D4



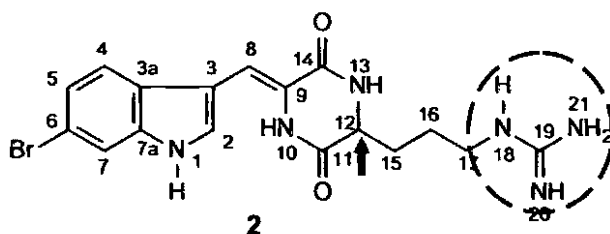
Compuesto preferido de D2



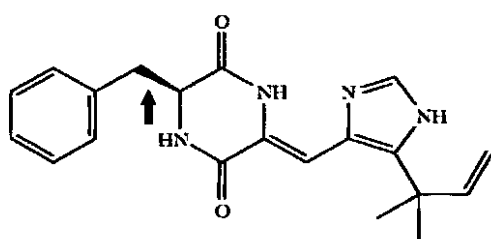
Compuestos de la presente solicitud

De manera similar, el documento D5 no brinda las características estructurales faltantes a los compuestos de D2, toda vez que si bien el compuesto allí revelado si posee un anillo central de dicetopiperazina, este al igual que en D2 posee **un solo doble enlace** como sustituyente del anillo.

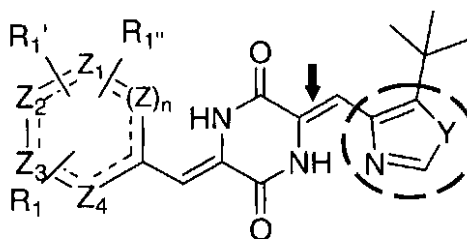
Como consecuencia de lo anterior, aún si la persona versada en la materia prefiriera tomar de D2 el anillo nitrogenado de 5 miembros y no el grupo guanidino de D5, ninguno de estos documentos sugeriría la utilidad de la presencia de un doble enlace adicional en la molécula.



Compuesto de D5



Compuesto preferido de D2



Compuestos de la presente solicitud

De esta forma, la persona versada en la materia no obtendría de manera evidente la presente solicitud a partir del documento D2 en combinación con las enseñanzas de

cualquiera de los documentos D3, D4 o D5 y por lo tanto estos documentos no pueden afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

4.5. Al no ser evidentes los compuestos de la invención, la solicitud en estudio conlleva Nivel Inventivo.

De lo anteriormente discutido es claro que la persona versada en la materia de ninguna manera obtendría los compuestos reclamados por la solicitud en estudio a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 ni por sí mismos ni en su combinación con ninguno de los documentos D3, D4 o D5.

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

"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."

De este señalamiento es claro 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.

Ahora bien, para el caso que nos compete dado que a partir de las enseñanzas de D1 y D2 solos o en combinación con los documentos D3, D4 o D5 no "salta a la vista de manera clara y directa" un derivado de deshidrofenilhistina el cual posea un grupo tert-butilo como sustituyente del anillo nitrogenado de 5 miembros, y a partir de dichos documentos no se tiene "certeza clara y manifiesta" de que los compuestos con estas

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

características tendrían una actividad citotóxica superior, es evidente que la solicitud en estudio conlleva Nivel Inventivo sobre el estado del arte más próximo.

Adicionalmente, muy respetuosamente me permito señalar que en su análisis de Nivel Inventivo de la presente solicitud denegada el Señor Examinador 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 está seleccionado partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos citados, agrupándolas de una manera particular y modificándolas de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1, D2, D3, D4 y D5 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.

De este modo, dado que la única motivación que tendría la persona versada en la materia de reunir estas características particulares reveladas en dichos documentos sería la misma invención como ha sido revelada, es evidente el Nivel Inventivo que conlleva la solicitud en estudio.

5. CONCLUSIÓN

Para finalizar me permito resaltar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio hacen que este sea totalmente claro al reclamar las deshidrofenilhistinas objeto de la solicitud en estudio.

Por otro lado, el análisis de las enseñanzas de los documentos D1, D2, D3, D4 y D5 estableció de manera incontrovertible que la persona versada en la materia no podría obtener indefectiblemente los compuestos reivindicados a partir de sus enseñanzas ni mucho menos predecir la actividad citotóxica mejorada que exhiben dichos compuestos, y por lo tanto se demostró el Nivel Inventivo que conlleva la presente solicitud.

6. Anexo al presente memorial me permito presentar Copia de las páginas **289 a 291** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado según se expuso en el presente escrito.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED 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. 53 215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

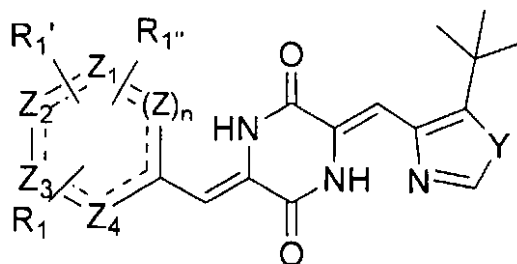
Bogotá D.C. **08 NOV. 2010**
Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED RICAURTE
FIRMA DE LA (EL) COMPAARECIENTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



José
Molina Beltrán
C.C. 1015393.013
VoBa

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (I):



en donde,

R₁ se elige del grupo que consiste de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₂₄ saturado sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₂₄ insaturado sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₅-C₁₂, cicloalqueno C₅-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalcoxi C₅-C₁₂, amino, amino sustituido, nitro, nitro sustituido, hidroxilo, ciano, alquiltio C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ halogenado que incluye alquilo polihalogenado;

R₁' y R₁'' se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₂₄ saturado sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₂₄ insaturado sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₅-C₁₂, cicloalqueno C₅-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalcoxi C₅-C₁₂, amino, amino sustituido, nitro, nitro sustituido, hidroxilo, ciano, alquiltio C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ halogenado incluyendo alquilo polihalogenado;

R_1 , R_1' y R_1'' están ligados covalentemente entre sí para formar un anillo seleccionado entre dioxol y benceno o no están ligados covalentemente entre sí;

5 Y se elige del grupo que consiste de $-NH$, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un grupo metileno;

n es un entero igual a cero o uno;

10 Z, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, n y los enlaces punteados son seleccionados de manera que el anillo que contiene Z, Z_1, Z_2, Z_3 y Z_4 se selecciona del grupo que consiste de fenilo, piridinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo e imidazolilo; y

15 los enlaces punteados pueden ser enlaces sencillos o dobles;

en donde los grupos indicados como sustituidos pueden ser sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo conformado por alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, 20 aciloxi, amino, aminoacil, aminoaciloxi, oxiacilamino, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxialquilo, ceto, tioceto, tiol, tioalcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclo, 25 heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $--SO-$ alquilo, $--SO-$ arilo, $--SO-$ heteroarilo, SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo y SO_2 -heteroarilo;

1 y en donde dicho compuesto reduce la proliferación 30 vascular, o la densidad vascular o preferencialmente

elige como blanco la vasculatura de tumor sobre la vasculatura que no es tejido de tumor.

5 2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n es igual a uno.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n es igual a uno y Z , Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son cada uno un átomo de carbono.

10

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es KPU-02.

15

5. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto de la reivindicación 1.