

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010511- -00011-0000

Fecha: 2013-04-04 16:58:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 10

Re: PI.-**ARRAY BIOPHARMA INC. y GENENTECH, INC.**-Solicitud de
Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**CICLOPENTA [D]**
PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASA AKT".-
Clase **C07D 239/70**.-Expediente número **09-010.511**.-

Yo, **ALICIA LLORED 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 **ARRAY BIOPHARMA INC. Y GENENTECH, INC**, organizadas y existentes de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliadas en Boulder, Estado de Colorado y South San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **5117**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 19 de Febrero de 2013, en cuanto hace a 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 mi mencionado Recurso de Reposición encuentra fundamento en que el contenido de la Resolución Número **5117** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada de ninguna manera se consideró el alcance e importancia de los compuestos que son objeto de la invención allí reclamada en su verdadera dimensión.

Es así que, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en mi memorial de Diciembre 26 de 2012 (en respuesta al Oficio No. **14597**), en la Resolución impugnada ese Despacho mantiene las objeciones frente al Nivel Inventivo de la invención, afirmando categóricamente que la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de D1 obtendría de manera evidente los compuestos de la presente invención, concluyendo lo siguiente:

"(...) una persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el anillo de ciclopentano en los compuestos que se dan a conocer en el documento D1, esperando obtener una serie alternativa de compuestos inhibidores de la proliferación celular como los de la reivindicación 1 de la solicitud estudiada.

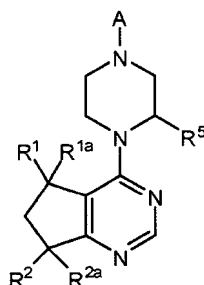
Lo anterior, considerando que la actividad anticancerígena se debe al núcleo farmacofórico de la molécula y la modificación realizada en la estructura, que consiste en el reemplazo del anillo heterocíclico de 5H-pirrolidina por uno carbocíclico de 5 miembros en la estructura fusionada, no ocasiona una variación importante en su actividad, por lo anterior, la serie de compuestos reclamada se deriva a partir del estado de la técnica y por lo tanto, no tiene nivel inventivo."

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.

1. 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 y de la invención, me permito señalar a continuación las principales características y ventajas técnicas de la materia revelada en la solicitud de patente negada.

Dicha solicitud se relaciona con derivados de ciclopenta[d]pirimidinas de la fórmula general:



que tienen actividad como inhibidores selectivos de la quinasa Akt, proteína quinasa B, la cual está involucrada en las vías de supervivencia celular al inhibir el proceso de apoptosis, y es sobre-expresada en una gran variedad de tumores humanos.

De manera ventajosa los compuestos de la presente invención son altamente selectivos a dicha quinasa Akt, por ejemplo sobre la proteína quinasa A, PKA. Dicha PKA es una holoenzima que está constituida por dos subunidades unidas a una unidad catalítica, y está involucrada en gran número de procesos celulares como la regulación del glicógeno y el metabolismo de los lípidos. Esta alta selectividad hace que los compuestos de la invención tengan mayor eficacia en el tratamiento de condiciones mediadas por Akt, toda vez que, como es evidente para la persona versada en la materia, al actuar preferentemente sobre esta quinasa la cantidad requerida para obtener el efecto terapéutico deseado será menor. Así mismo, dicha selectividad evita una potencial toxicidad por la inhibición de PKA.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que las propiedades mejoradas de los compuestos de la invención no son de ninguna manera evidentes a partir del estado del arte, toda vez que este no sugiere de ninguna manera las características estructurales de dichos compuestos de la presente invención.

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

Habiendo ya contextualizado el objeto y el impacto que tiene la solicitud denegada, me permito reiterar que los compuestos que son objeto de dicha solicitud son a todas luces inventivos con respecto a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **5117**, esto es, el documento **WO2005051304 (D1)**.

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 denegada partiendo del citado documento D1, 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.

2.1. Los compuestos de la invención exhiben una selectividad superior que no es de ninguna manera previsible a partir de las enseñanzas del arte previo.

En primer lugar me permito señalar que, contrario a lo afirmado por ese Despacho, los compuestos de la invención si proporcionan una actividad mejorada con respecto a los del arte previo, particularmente los del documento D1, al tener una selectividad muy superior frente a Akt.

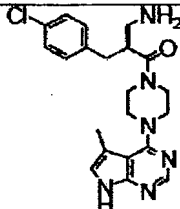
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

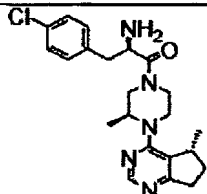
En este sentido me permito llamar la atención a ese Despacho a los datos proporcionados junto con el ya referenciado memorial de diciembre 26 de 2012, los cuales comparan los valores de IC₅₀ frente a Akt1 y a PKA tanto de compuestos seleccionados de la presente invención como de compuestos cubiertos por el alcance de D1. Para su pronta referencia, una copia de la tabla que reúne estos datos se anexa al presente memorial.

Dichos datos demuestran claramente que los compuestos cubiertos por el alcance de la invención denegada no sólo poseen una alta actividad frente a la inhibición de la proteína quinasa Akt, con valores de IC₅₀ del orden de nanomolar, sino que además son altamente selectivos frente a dicha Akt, teniendo hasta 40 veces más inhibición frente a dicha quinasa comparado con el valor obtenido para PKA. Contrario a esto, los compuestos de D1 poseen una alta actividad frente a Akt, pero también inhiben casi en la misma magnitud PKA:

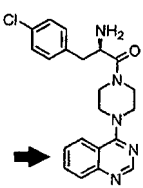
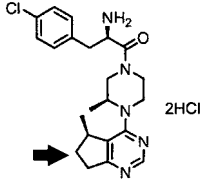
WO 2005/051304 (D1)

Example	Structure	Akt1 Average IC50 (nM)	PKA Average IC50 (nM)	Akt1 Preference
Example 73		1.67	1.55	- (1.1X preference for PKA)

Es así como un compuesto que es estructuralmente muy cercano al arriba referenciado Ejemplo 73 de D1, como es el ejemplo 2 de la presente invención, es **17 veces más selectivo** frente a Akt. (Nótese que la principal diferencia entre estos compuestos está en el anillo de cinco miembros unido a la pirimidina, el cual es un pirrol en D1 y un ciclopentano en la presente invención):

Example	Structure	Akt1 Average IC50 (nM)	PKA Average IC50 (nM)	Akt1 Preference
Example 2		1.6	27.55	<u>17.2X</u>

Así mismo, dos compuestos estructuralmente muy cercanos como el Ejemplo 9 de D1 y el ya referenciado compuesto 2 de la presente invención, poseen un comportamiento totalmente diferente frente a PKA, con respecto a Akt, siendo el Ejemplo 9 de D1 apenas 2 veces más selectivo frente a AKT:

D1				Presente solicitud			
Ejem.	Estructura	Akt1 IC ₅₀ (nM)	Selectividad	Ejem.	Estructura	Akt1 IC ₅₀ (nM)	Selectividad
9		35.65	2.0X	2		1.6	<u>17.2X</u>

Consecuentemente, **resulta indiscutible que los compuestos de la invención poseen una selectividad superior frente a Akt, en comparación a la exhibida por los compuestos revelados en el arte previo, en particular aquellos de D1.**

En conexión con lo anterior me permito señalar que el documento D1 es totalmente silencioso

Con respecto al posible efecto sobre la selectividad frente a Akt que podría resultar de cambios estructurales sobre los compuestos allí revelados.

Por lo tanto, resulta un hecho sorprendente que los compuestos de la invención sean altamente selectivos frente a Akt, toda vez que nada dentro del estado del arte sugiere este comportamiento.

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

Ahora bien, con respecto a las enseñanzas del documento D1, el Señor Examinador afirma lo siguiente:

"considerando que la actividad anticancerígena se debe al núcleo farmacofórico de la molécula y la modificación realizada en la estructura, que consiste en el reemplazo del anillo heterocíclico de 5H-pirrolidina por uno carbocíclico de 5 miembros en la estructura fusionada, no ocasiona una variación importante en su actividad, por lo anterior, la serie de compuestos reclamada se deriva a partir del estado de la técnica y por lo tanto, no tiene nivel inventivo." (Página 7, Resolución impugnada).

A este respecto me permito señalar que esta afirmación es una clara prueba de la incorrecta interpretación que realiza ese despacho de la invención denegada, toda vez que las enseñanzas del documento D1 no permiten identificar de manera inequívoca el grupo farmacofórico de la molécula, y, tal como se demostró en el numeral anterior del presente memorial, los compuestos de la invención sí proporcionan una variación importante en la actividad biológica de los compuestos, reflejada en la mayor selectividad de estos frente a Akt.

En conexión con lo anterior me permito muy respetuosamente resaltar que para la persona versada en la materia resultaría evidente que un "grupo farmacofórico" no puede ser tomado simplemente como una estructura química, sino que dicho término se refiere a una reunión de una serie de características electrónicas y estéricas que permiten la unión con la molécula biológica objetivo, tal como lo señala la IUPAC¹:

"Farmacóforo (patrón farmacofórico): *Un farmacóforo es un ensamblaje de características electrónicas y estéricas que es necesario para asegurar las interacciones supramoleculares óptimas con una estructura biológica objetivo específica y para disparar (o bloquear) su respuesta biológica.*

Un farmacóforo no representa una molécula real o una asociación real de grupos funcionales, sino un concepto puramente abstracto que responde a las capacidades moleculares de interacción comunes de un grupo de compuestos hacia su estructura objetivo. El farmacóforo puede ser considerado como el mayor común denominador compartido por un juego de moléculas activas. Esta definición descarta el mal uso frecuentemente encontrado en la literatura de química médica el cual consiste en nombrar como farmacoforos simples funcionalidades químicas como guanidinas, sulfonamidas o dihidroimidazoles (anteriormente imidazolininas), o esqueletos estructurales típicos como flavones, fenotiazinas prostaglandinas o esteroides". (Resaltado fuera de texto).

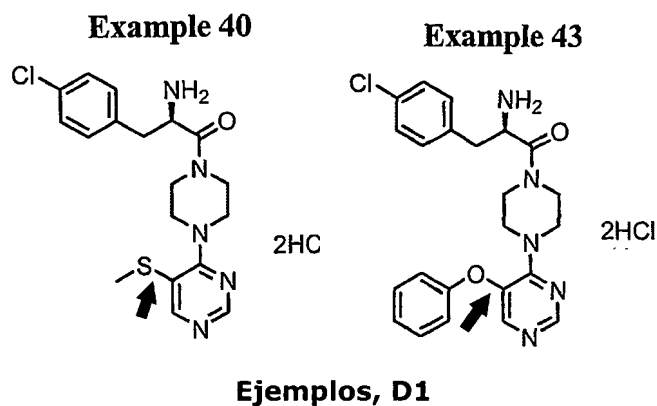
Consecuentemente, si bien el documento D1 realiza modificaciones estructurales sobre los compuestos allí revelados, de ninguna manera se revela un estudio más detallado que permita identificar específicamente el farmacóforo con respecto a Akt.

En vista de lo anterior, cabe preguntarse ¿qué llevaría a la persona versada en la materia a incluir un ciclopentano fusionado con la pirimidina? Es decir, de todas las posibles modificaciones estructurales que cabrían sobre las moléculas reveladas en

¹ International Union of Pure and Applied Chemistry, Chemistry and Human Health Division, Medicinal Chemistry Section, "Glossary Of Terms Used In Medicinal Chemistry" (IUPAC Recommendations 1998) Prepared for publication by C.G. Wermuth, (Chairman), C.R. Ganellin, P. Lindberg and L.A. Mitscher.

D1, ¿qué motivaría a la persona versada en la materia a seleccionar esta modificación y no otra?

Más aún, si los Ejemplos 40 a 50 de D1 muestran moléculas en las cuales el anillo de pirimidina no está fusionado (ver figura siguiente), ¿por qué la persona versada en la materia no buscaría modificar este tipo de estructura, máxime cuando D1 no brinda resultados experimentales que conduzcan a identificar las moléculas con mayor actividad?



Sumado a lo anterior, **me permito reiterar que los datos adicionales proporcionados por el solicitante han demostrado irrefutablemente que los compuestos de la invención son mucho más selectivos frente a Akt que los compuestos de D1, lo que la persona versada en la materia identificaría como una ventaja importante y una variación significativa en la actividad, ya que se elimina la el riesgo de toxicidad potencial por la inhibición de PKA.**

En este sentido me permito señalar que la solicitud denegada no pretendía "obtener series alternativas de los compuestos conocidos en D1 para proporcionar compuestos que inhiban de forma selectiva la proliferación celular mediante la inhibición de las quinasas AKT del subtipo 1", como lo afirma ese Despacho, sino que la presente invención tenía como objetivo técnico obtener compuestos que inhiban selectivamente la quinasas Akt1 en relación con la inhibición de PKA, reduciendo de esta forma la toxicidad potencial por la inhibición de PKA.

En este contexto considero pertinente resaltar que la misma Resolución impugnada resalta en su página 9 que existe un alto grado de homología entre los receptores Akt y el dominio de la quinasas PKA, lo que hace aún más meritorio que los compuestos de la invención, a pesar de esta homología, se unan específica y selectivamente a Akt sobre PKA.

A la luz de estos hechos resulta indiscutible que las enseñanzas del documento D1 no son suficientes para que la persona versada en la materia encuentre una motivación para modificar los compuestos de D1 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 más selectivas frente a Akt.

2.3. Los reemplazos bioisostéricos revelados en el documento de Zhu, et al. de ninguna manera conducen a los compuestos de la invención y mucho menos permiten predecir la selectividad mejorada que poseen dichos compuestos.

De otra parte, ese Despacho asegura que los estudios de estructura actividad de inhibidores de Akt, como aquel de Zhu, et al. (G.-D. Zhu et al. / Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 3424-3429), brindarían herramientas suficientes para que la persona versada en la materia decidiera fijar como núcleo central de los compuestos un anillo de ciclopenta[d]pirimidina esperando una alta selectividad frente a Akt.

A este respecto muy comedidamente me permito indicar que este documento no fue citado por ese Despacho previamente por lo que no se brindó al solicitante la oportunidad de argumentar contra esta objeción particular.

Así mismo, me permito señalar que la referencia a este documento es un indicio claro con respecto a que las enseñanzas de D1 por sí solas no llevarían inequívocamente a la persona versada en la materia a la presente invención, toda vez que para desvirtuar el nivel inventivo ese Despacho necesita basar su análisis en un documento adicional el cual, según su modo de ver, hace predecible el efecto técnico sorprendente que poseen los compuestos de la invención.

A este respecto me permito resaltar que aún a la luz de las enseñanzas del mencionado documento de Zhu et al. la persona versada en la materia no podría obtener de manera evidente los compuestos que son objeto de la presente solicitud y mucho menos predecir la selectividad mejorada que estos exhiben.

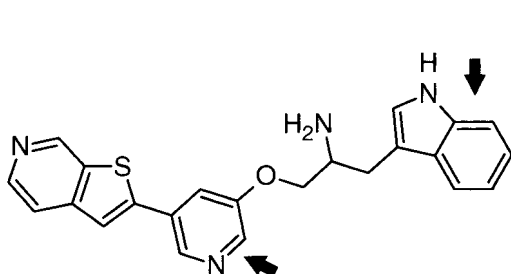
De esta forma, el documento Zhu, et al. estudia cambios estructurales en compuestos que inhiben Akt, encontrando que un bicyclo de isoquinolina-6-ilo puede ser sustituido por un bicyclo de oxindol-5-ilo aumentando la selectividad hacia Akt con respecto a PKA. Sin embargo, la persona versada en la materia de ninguna manera tomaría esta revelación como una motivación para obtener compuestos de ciclopentil[d]pirimidina como los de la presente invención, máxime cuando las

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

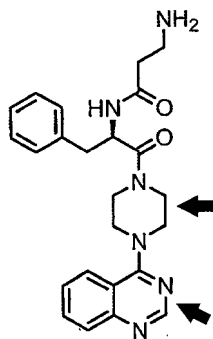
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

moléculas de Zhu et al. son estructuralmente muy distintas a las de D1 y a aquellas que son reclamadas por la solicitud denegada.

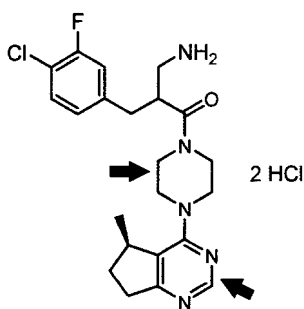
En efecto, los compuesto de Zhu et al. poseen un anillo central de piridina, unido por un puente alcoxil-amino a una anillo de indol, y en posición meta a la unión con el puente alcoxilo un sustituyente bicíclico. Contrario a esto, todos los compuestos de D1 poseen un anillo de pirimidina unido a un grupo piperazina, lo que ocurre también en las moléculas reclamadas por la solicitud denegada:



Compuesto 9a, Zhu et al.



Ejemplo 21, D1



Ejemplo 12, presente solicitud

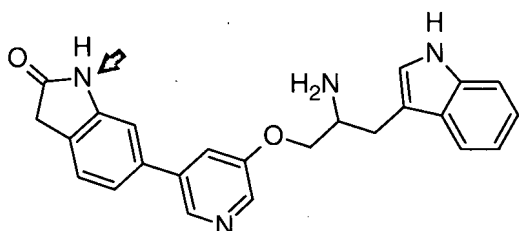
Consecuentemente, **la persona versada en la materia de ninguna manera pensaría que un reemplazo que es bioisostérico para las moléculas enseñadas por Zhu, et al. podría serlo para moléculas como las de D1, toda vez que aun cuando ambos tipos de compuestos están dirigidos a la inhibición de Akt, estos son estructuralmente muy distintos, lo que hace que la interacción con la molécula biológica objetivo ocurra de forma diferente.**

Con respecto a dichos reemplazos bioisostéricos revelados por Zhu, et al. la página 9 de la Resolución impugnada señala que: *"Así, se comprueba que existe una relación de biosistería [sic] entre las isoquinolinas y las estructuras de oxi-indol y tieno[2,3-c]piridina, porque presentan actividad selectiva frente a la quinasa Akt 1".*

En conexión con este señalamiento, me permito resaltar que este es una prueba de la incorrecta interpretación que realiza ese Despacho del arte previo citado, toda vez que el mismo documento de Zhu et al. se refiere de manera explícita a que el introducir una porción de oxo-indol dentro de los compuestos allí revelados puede conducir a eliminar completamente la actividad:

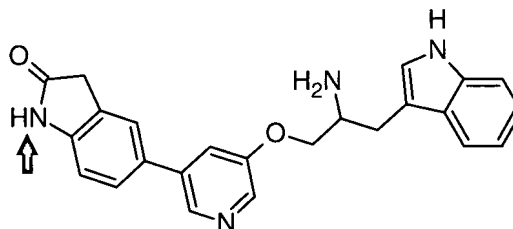
"El reemplazo del nitrógeno de la isoquinolina con un grupo carbonilo condujo a los análogos de oxindol **9d** y **9e**. Mientras que **9d** fue esencialmente inactivo, **9e** mostro un respetable IC_{50} de 3.1 contra Akt1." (Página 3426, primera columna, primer párrafo, Zhu, et al., resaltado fuera de texto).

En este sentido considero pertinente resaltar que la diferencia entre los compuestos **9d** y **9e** de Zhu, et al. es únicamente la posición en la cual el anillo de oxo-indol está unido al resto de la molécula:



Compuesto **9d**, Zhu et al.

Akt1 IC_{50} = 4400 nM



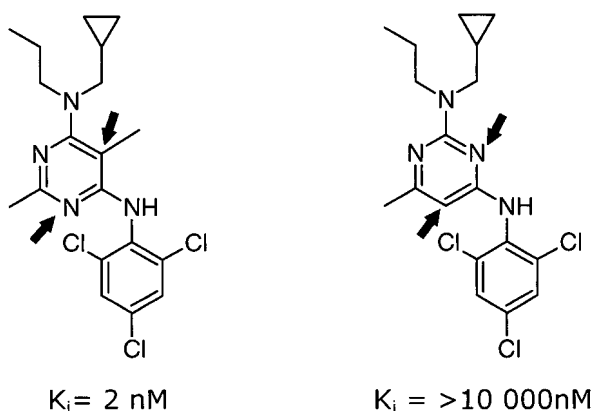
Compuesto **9e**, Zhu et al.

Akt1 IC_{50} = 3.2 nM

Consecuentemente, **resulta evidente que el mismo documento Zhu, et al. revela que no necesariamente el reemplazo del anillo de isoquinolina por uno de oxo-indol resultará bioisostérico porque según la posición relativa del átomo de nitrógeno se puede reducir significativamente la actividad del compuesto.**

Sumado a lo anterior, aun asumiendo que el reemplazo si fuera completamente bioisostérico, me permito señalar que para la persona versada en la materia sería claro que el introducir un anillo de cinco miembros insaturado y que posee al menos un heteroátomo, no necesariamente brindará el mismo efecto que introducir un anillo carbocíclico saturado de 5 miembros, toda vez que el heteroátomo proporciona un ambiente electrónico y una diferencia de electronegatividad que pueden llegar a influenciar la actividad biológica del compuesto.

Más aún, la persona versada en la materia reconocería que el sólo cambio de posición de un heteroátomo dentro del anillo central de un compuesto puede ser significativo dentro de su actividad, tal como se ha encontrado para ciertos Antagonistas del factor₁ de liberación de corticotropina². Así, como es evidente de la siguiente figura, en este tipo de compuestos si el anillo de pirimidina central está sustituido en las posiciones 4 y 6 por los grupos amino el compuesto tiene una alta actividad inhibitoria, sin embargo si el patrón de sustitución se cambia a las posiciones 2 y 4 el compuesto disminuye 5 mil veces su actividad:



En vista de todo lo discutido hasta el momento, cabría preguntarse ¿por qué la persona versada en la materia buscaría modificar los compuestos de D1 reemplazando el anillo quinazolina no por un anillo de oxo-indol o de tieno[2,3-c]piridina, como los empleados en Zhu, et al., sino por uno de ciclopenta[d]pirimidina, cuando este documento de ninguna manera sugiere este tipo de reemplazo?

En este sentido me permito resaltar que el documento de Zhu, et al. asegura que: "*Varios intentos de co-cristalizar los compuestos en esta serie con Akt purificado, Akt mutado PKA y/o proteína PKA fueron infructuosos para proporcionar un cristal único con suficiente calidad para un estudio de rayos-X*" (página 3427, último párrafo). Esto implica que **el documento de Zhu, et al no muestra una conformación de unión de los compuestos allí revelados con Akt1, y por lo tanto, dicho documento no enseña o sugiere un farmacoforo que pueda ser útil para que la persona versada en la materia identifique una forma de modificar los compuestos de D1.**

² Chen, Chen, et al *J. Med. Chem.* 1996, 39, 4358-4360

Por lo tanto, las enseñanzas del documento Zhu, et al. no brindan una motivación para que la persona versada en la materia modifique los compuestos de D1 y obtenga las moléculas que son parte de la presente invención.

3. 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 patente³:

"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.

³ 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 no "salta a la vista de manera clara y directa" compuestos que posean un anillo central de ciclopenta[d]pirimidina, y mucho menos a partir de las enseñanzas de dicho estado del arte se tiene "certeza clara y manifiesta" de que estos compuestos particulares tendrían una selectividad superior frente a Akt1 con respecto a PKA, 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 de los documentos citados, 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 D1 y Zhu, et al. 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.

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, presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **5117** 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 la solicitud denegada no podría ser obtenida de manera evidente a partir de las enseñanzas de D1 máxime cuando dicho documento no sugiere la manera de mejorar la selectividad frente a Akt de los compuestos allí revelados.

En este sentido, se ha demostrado a lo largo del presente memorial que aun tomando en consideración las enseñanzas de otros documentos como el de Zhu, et al. la persona versada en la materia no obtendría de manera evidente los compuestos que son objeto de la invención denegada toda vez que ninguno de estos documentos permite evidenciar cuál sería la estructura central necesaria para tener una alta selectividad frente a Akt con respecto a PKA.

Como consecuencia de lo anterior, 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 **5117** 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 las sociedades peticionarias fueron presentados junto con la Solicitud de patente el 4 de Febrero de 2009.

V. ANEXOS

Anexo me permito presentar me permito presentar copia de la tabla de datos experimentales que fue referenciada a lo largo del texto del presente memorial, tal como fue presentada junto con el memorial de 26 de Diciembre de 2012.

8

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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 LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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

SUPPLEMENTARY EXPERIMENTAL DATA
Page 1

[REDACTED]

[REDACTED] (present application)

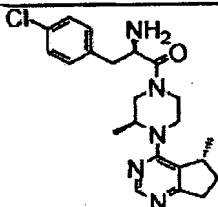
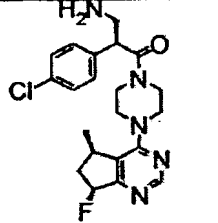
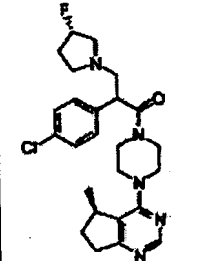
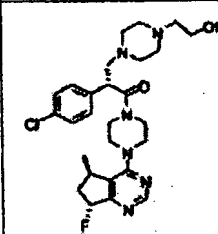
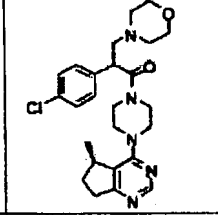
Example	Structure	Akt1 Average IC50 (nM)	PKA Average IC50 (nM)	Akt1 Preference
Example 2		1.6	27.55	17.2X
Example 102		46.97	2068.95	44.0X
Example 36		12	214.5	17.9X
Example 104		15.45	309.75	20.0X
Example 51		4	162.5	40.6X

Table 1

10

SUPPLEMENTARY EXPERIMENTAL DATA
Page 2

WO 2005/051304 (D1)

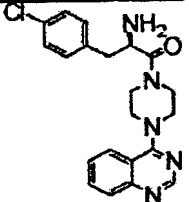
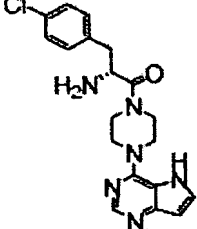
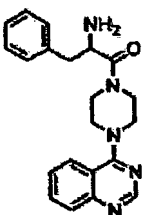
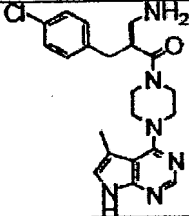
Example	Structure	Akt1 Average IC50 (nM)	PKA Average IC50 (nM)	Akt1 Preference
Example 9		35.65	72.16	2.0X
Example 26		64.4	908.57	14.1X
Example 2		470.04	6254.33	13.3X
Example 73		1.67	1.55	(1.1X preference for PKA)

Table 2