JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPEF-ON FENIJENCIA DIE INDUSTRIA Y COMERCIC

liiiIlIIIOhIiIlIIIIIIiIIiiiIIIilIIIlIIIIII

No. 04-108099- -00005-0000
-echa 2008-08-08 16 16 33 Dep 2020 NUECREACIONE

[ía 11 PATEN1EIYII Eve 379 F-ASENACIONALII Seæor Act 44 RESPUESTAREQUE Folios 17
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO -
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT
ara "6-ALOUILI DEN-PEN EMS BICfCLICOS COMO
INHIBIDORES DE -LACTAMASAS".-Clase C07D
519/00.-Expediente niimero 04-108.099.-

- - 1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de
16 de Mayo de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el seæorExaminador
en su Concepto TØcnico nümero 948, en relación con la claridad de las reivindicaciones, excepciones a la patentabilidad, y el requisito de
Novedad, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y
argumentos tØcnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

El senor Examinador ha manifestado en su Concepto Tecnico numero 948 que
el capItulo reivindicatorlo de la presente solicitud carece de claridad asegurando que:

"El solicitante no es claro cuando inc/uye en sus reivindicaciones los compuestos: sal. Al realizar la lectura del capItulo reivindicatorio, se encuentra que las frases resultan irnprecisas".

En respuesta a Ia anterior afirmación, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar Ia reivindicación 23 actualmente presentada con el fin de cambiar los nombres de los compuestos reivindicados de manera tal que compuestos escritos de forma incorrecta como por ejemplo:

"Sal sódica (5R) (6Z)-6-(6, 7-5H-Dihidropirazo/o[5, 1 -b]oxazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabicic/o[3. 2. O]hept-2-eno-2-Æcido carboxIlico"

1

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. fl
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

se han reemplazado por los nombres correctos como:

"Sal sódica del Æcido (5R)(6Z)-6-(6,7-5H-Di hid ropirazolo[5, 1-b]oxazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia- 1-azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico"

Esta modificación obedece a la corrección de imprecisiones en la traducción del texto original al espaæol, y no constituye una ampliación de Ia materia reclamada originalmente.

4. EXCEPCIÔN A LA PATENTABILIDAD

Manifiesta acertadamente el seæor Examinadorque las reivindicaciones 24 a 32 hacen referencia a un mØtodo de tratamiento que se encuentra excluido de patentabilidad por expresa disposición del ArtIculo 20, literal d de la Decision 486 de 2000.

De acuerdo con lo anterior, y con elfin de superar dicha objeción, es deseo del solicitante c a n c I a r las reivindicaciones 24 a 32.

Sobre este particular, me permito manifestar que ninguna de las modificaciones realizadas sobre el capItulo reivindicatorio constituyen una ampliación de Ia materia protegida originalmente, toda vez que corresponden simplemente a eliminación de ciertas reivindicaciones con el fin de superar las objeciones presentadas por el seæor Examinador lo que evidentemente corresponde a una limitación de la materia reclamada.

5. ESTRUCTURA DEL CAPITULO REIVINDICATORIO

Antes de entrar a analizar la objeción referida a la aparente falta de novedad
de la presente invención y considerando las modificaciones realizadas al capItulo reivindicatorio a fin de superar las objeciones presentadas por el seæorExaminador, me permito seæalar que la numeración de las reivindicaciones 33 a 35 originalmente presentadas ha sido modificada de manera que en el capItulo reivindicatorio ahora presentado corresponden a las reivindicaciones 24 a 26 respectivamente.

’ r’IMM’EI!

Ahora bien, el seæor Examinador en su Concepto TØcnico ncimero 948, manifiesta que, la presente solicitud carece de novedad con base en las enseæanzas del documento W08700525 (Dl), asegurando que:

2

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

I’

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

"la formula I reivindicada se superpone con la formula reivindicada I del documento Dl, por lo tanto no es novedosa, pues ya se conocIa en el estado
de la tØcnica.no siendo tampoco nueva la composiciOn segi.Th las reivindicaciones 33-34 ya que su componente activo no lo es, ni el proceso propuesto segón la reivindicación 35".

Sobre este particular, me permito dirigir la atención Examinador a los siguientes argumentos tØcnicos con los cuales se demuestra que la material objeto de la presente invención no ha sido enseæadade forma idØntica en el documento W08700525 (Dl) citado.

En este sentido, me permito en primer lugar seæalar que los comDuestos reivindicados en la presente solicitud son estructuralmente diferentes a los enseæadosen el documento Dl. debido a aue los sustituventes "1111 V "R2"de Dl no Dueden epuivaler en ninaun caso a los sustituventes "A" v "B" presentes en Ia formula (I) de la presente invención. Dicha diferencia se fundamenta en que el "grupo heteroario bicIclico fusionado" al que uno de estos sustituyentes puede equivaler no es igual en los dos documentos.

A este respecto, me permito dirigir la atención del seæor Examinador al documento Dl, pÆgina 4, lIneas 2 a 8, donde se expone caramente que! expresión "pruDo hetero-aromÆticobicIclico fusionado" como se utiliza en Dl sicinifica un grupo aue cpmprende dos anillos fusionados donde ambos tienen carÆcter aromÆtico donde all menos uno de los anillos contiene un Ætomo aueno es carbono (nor eiemlo un heteroÆtomo).

En contraste con el documento Dl, la presente solicitud define en la pâgina 4 lIneas 6-9 que "La exDresión aruo heteroario bicIclico fusionado se utiiza en la descriDción y en las reivindicaciones nara significar:
Un grupo aue comorende dos anillos fusionados en el cual uno tiene carÆcter aromÆtico esdecir. la reala Huckel (4n+2) y ci otro anillo es no aromÆtico".

AsI mismo, nótese que la pâgina 14 de la presente solicitud enseæa que el grupo heteroarilo bicIclico fusionado equivale a cualquiera de las siguientes formulas.

Wt zç’1Wi 1 (W2) Z1-Y1’,(VV2)t zSI_v3 zLw31 AN

En la definición de los sustituyentes de las formulas 1-A, 1-13 y 1-C se establece claramente que el anillo en el cual se encuentran los grupos Z es aromÆticoy el anillo

3

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
CaIle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

A
en el cual estÆn los grupos W es saturado. AsIpor ejemplo, la pªgina 14 indica que en el caso de la formula 1-A:

"En la formula Zi, Z2 y Z3 son independientemente CR2, N, 0, S o N-P, y uno de Zi -Z3 es carbono y estÆ enlazado al resto de ía mo/ecu/a tal como se muestra en la formula L Cuando uno de Z es CR2, los otros dos Z pueden ser N
o Un N y 0, 5, N-R, en cua!quier combinaciOn sin interrumDir la aromaticidad; cuando dos Z = CR2, el otro Z pUede seleccionarse opcionalmente de uno N, 0, S o N-P, en cualquier combinaciOn sin interrumDir la aromaticidad.

W1, W2 y W3 son independientemente CR4R4, SO, SO, S02, 0, N-P1. C=0; con
la condiciOn de que no puede ocurrir una formaciOn de en/ace S-S 6 0-0 nara formar el sistema de anillo saturado; t=1 a 4".

En vista de las definiciones dadas para el "grupo heteroario bicIclico fusionado"
en el documento Dl y en la presente solicitud, queda en evidencia que los grupos "R1" y "R2" de la formula (I) de Dl, y los grupos "A" y "B" de la formula (I) de la presente sollcitud son diferentes, toda vez que los grupos heteroaromÆticos bicIclicos que estos representan son diferentes tal como se muestra en la siguiente comparación estructural.

SOLICITUD Dl

grupo heteroanlo biciclico fusionado
que comprende dos anillos
fusionados en el cual uno tiene
caracter aromatico es decir, la
regla Huckel (4n+2) y el otro anillo
es no aromÆtico

grupo hetero-aromAco biciclico fusionado que
comprende dos anillos fusionados donde ambos
tienen caracter aromAtico donde al menos uno de los anillos contiene Un Ætomo queno es
carbono

Ahora bien, teniendo en cuenta que los compuestos revelados en la presente invención son novedosos frente al documento Dl, debe entenderse entonces que la composiciOn en la cual estos son el componente activo es igualmente novedosa, asI como tam biØn 10 es el proceso para obtenerlos.

4

A

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
CalIe 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Finalmente, considerando los argumentos anteriormente expuestos, me permito solicitar de manera respetuosa al seæor Examinador que tenga en cuenta que, el Manual Andino de Patentes indica que "Para determinar la novedad de ía invención, se debe cornprobar Si existen anticipaciones del estado de la tØcnica que contenpan exDlIcitamente todas las caracterIsticas tØcnicas esenciales de la invención.

Para el caso que nos ocupa, es claro que, el seæor Examinador estÆcitando un documento que no contiene explIcitamente todas las caracterIsticas tØcnicas esenciales del objeto de la invención tal como ha sido definido en las reivindicaciones, toda vez que el documento Dl no enseæa compuestos que tengan todas las caracterIsticas estructurales que tienen los compuesto de la presente invención. En otras palabras, el seæor Examinador estâ considerando una referencia que, no constituye una anticiDación relevante Para desvirtuar la novedad de la presente solicitud porpue no contiene explIcitamente todas las caracterIsticas tØcnicas esenciales de la invención baio estudio.

7. CONCLUSIoN

Queda entonces claro que las objeciones relativas a la claridad de las reivindicaciones, al igual que las objeciones a la patentabilidad fueron superadas mediante las modificaciones realizadas al capItulo reivindicatorio.

Finalmente se demostró que entre la presente invención y el documento Dl existen diferencias diametrales, evidenciândose de esta manera el carâcter novedoso de la solicitud sobre dicho documento.

8. Anexo me permito presentar:

(a) Recibo nCimero 08 - 62,919 expedido por la Superintendencia de Industria
y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y

(b) Copia del nuevo capItulo reivindicatorlo, que reemplaza al actualmente presentado, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad industrial de los Palses de la Comunidad Andina, PÆgina 65,Segunda Edición, 2004.

A

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

 lle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

9. En vista de lo anterior, atentamente me permito solicitar a ese Despacho, proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas

y de los argumentos aquI expuestos y con base en ellos conceder el privilegio de
patente solicitado.

SeæorSuperintendente,

EIICAU’
T.P. 53.215

:NOTARIA SE
r1ECONOCIMIENTO V PRESENTACION PERSONAL

D.C. Ci 8 A.GO 2008
Anto ml PML3 MPD2 P.P.Jt.5 ?TAIC.3E(TO()0L4t’ CQ
no

aparece

t en el ireSrC c.cuim.nL’ es(sofl) la(s) suya (s) y t. quo el contenudo del mismo es cierto. En constan-
cia se firma eat. diligencia.

A ICIA LLOREDA RICA1RTE
.C. No. 39.690.713 UsaquØn

SUPERINTENDENCIP DE INDIJSTRIA Y COEPLIO

Nil

RECIBO OFICIAL DE CAJA

A005TO $ 5E 2000

SUPER IN I ENDENCIA DE INDUS I RIA Y COMERCIO

1111111111ffI1111111111U11111111111h11111

No. 04-108099- -00005-0000

Feclia 2008-08-08 16 16 33 Dep 2020 NUECREACION
Ira 11 PAJENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 17

tiM CO N 51 SN A C ION Wt’

TEPOSITANTE TIPO PASO PANCU CUENTA No. PASO FECHA P00 Vr. PASO

L_tpErA v CIA S. A CONSISNACIUN DE 0000i 062754327 $2q3594 06/00/2008 ,545.00’:,00

Mtt C 0 N C E P T ’J tt

RENTISTICO CcINCEPTL TOTAL
CONCEPT!,--

ofj r -01-o: CA)BID DE MODALICAD V MODIFICA .12 MARCAS V LEAS CONERCIALES 103.C60.Oc
FAL

SON: CIENTO TREB NIL PESOS

RESPL’NSAOLE:

RECIBO BE CA-JA APLICADL’ AL E7.PET’IENTE No.

REIVINDICACIONES:

Un compuesto de fOrmula (I)

R5

en donde:

F3 lot. cq9

uno de A y B es hidrOgeno y el otro es un grupo heteroarilo bicIclico fusionado sustituido opcionalmente;
XesOoS;

R5 es H, aIquil C1 -C6, cicloalquil C5-C6, o CHR3000alquil C1 -C6; y
R3 es hidrogeno, aiquil C1 -C6, cicloalquil C5-C6, arilo sustituido opcionalmente o heteroarilo sustituido opcionalmente;
o una sal farmacØuticamente aceptable de Ic mismo.
2. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 1, en donde el grupo heteroarilo bicIclico es:

zi_._(Vhi,(w2),

Z&O)j3 z3

1-A

en donde:

Z1, Z2 y Z3 son independientemente CR2, N, 0, S o N-R1, siempre y cuando uno de Z1-Z3 sea carbono y estØ enlazado al resto de la molecula;
W1, W2 y W3 son independientemente CR4R4, o N-Ri; con la condiciOn de que no se puede formar ningun enlace S-S o 0-0 o S-0 para formar el sistema de anillo saturado;

135

t= I a 4;

R1 es H, alquil-Cl-C6 sustituido opcionalmente, -arilo sustituido opcionalmente,
- heteroaril sustituido opcionalmente o heterocIclicos saturados mono o biciclicos, cicloalquil 05-C7 sustituido opcionalmente, alquenhl-C3-C6 sustituido opcionalmente, alquinhl C3-C6 sustituido opcionalmente con la condiciôn de que tanto el enlace doble como el enlace triple no deben estar presentes en el Ætomo de carbono que estÆ enlazado directamente a N; per fluoroalquil-C1-C6 sustituido opcionalmente, alquil o aril sustituido opcionalmente por S(0), donde p es 2, C=Oheteroaril sustituido opcionalmente, C=Oaril sustituido opcionalmente, C=O alquil (C1 -C6) sustituido opcionalmente, -00 cicloalquil (C5-C6) sustituido opcionalmente, -C=O heterociclos saturados mono o bicIclicos sustituidos opcionalmente, alquil aril C1 -C6 sustituido opcionalmente, alquil heteroaril CI -C6 sustituido opcionalmente, alquil CI -C6 aril sustituido opcionalmente, alquil-CI-C6 heteroaril sustituido opcionalmente, heterociclos saturados mono o bicIclicos alquil CI -C6 sustituidos opcionalmente, arilaiquenil sustituido opcionalmente de 8 a 16 Ætomosde carbono, -CONR6R7, -S02NR6R7, alrilalquiloxialquil sustituido opcionalmente, -alquil-0-alquil-aril sustituido opcionalmente, -alquil-0-alquil-heteroaril sustituido opcionalmente, ariloxialquil sustituido opcionalmente, heteroariloxialquil sustituido opcionalmente, ariloxiaril sustituido opcionalmente, ariloxiheteroaril sustituido opcionalmente, alquil ariloxiaril C1 -C6 sustituido opcionalmente, alquil ariloxiheteroaril C1 -C6 sustituido opcionalmente, alquil ariloxi aiquilaminas sustituidas opcionalmente, alcoxicarbonil sustituido opcionalmente, ariloxi carbonil sustituido opcionalmente, heteroariloxi carbonil sustituido opcionalmente.

R2 es hidrOgeno, alquil C1 -C6 sustituido opcionalmente, alquenil C2-C6 sustituido opcionalmente, aiquinil C2-C6 sustituido opcionalmente que tiene de 1 a 2 enlaces triples, ciano, N-R6R7, alcoxi C1 -C6 sustituido opcionalmente, hidroxi; aril sustituido opcionalmente, heteroaril sustituido opcionalmente, COOR6, alquil ariloxi alquilaminas sustituidas opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, heteroariloxi sustituido opcionalmente, alqueniloxi C3-C6 sustituido opcionalmente, alquiniloxi C3-C6 sustituido opcionalmente, alquilamino-CI-C6-alcoxi-CI-C6, alquilen dioxi, ariloxi alquil amina CI -C6

136

,Th

sustituida opcionalmente, periluoro alquil C1 -C6, S(0)q-alquil C1 -C6 sustituido opcionalmente, S(0)q -aril sustituido opcionalmente, donde q es 0, 1 2, CONR6R7, guanidino o guanidino ciclico, aiquilaril C1 -C6 sustituido opcionalmente, arilaiquil sustituido opcionalmente, alquilheteroaril Cl-C6 sustituido opcionalmente, heteroail-alquil-C 1 -C6 sustituido opcionalmente, heterociclos saturados mono o bicIclicos alquil C1 -C6 sustituidos opcionalmente, arilaiquenil de 8 a 16 Ætomos de carbono sustituido opcionalmente, S02NR6R7, arilalquiloxialquil sustituido opcionalmente, ariloxialquil sustituido opcionalmente, heteroariloxialquil sustituido opcionalmente, ariloxiaril sustituido opcionalmente, heteroariloxialquil sustituido opcionalmente, ariloxiaril sustituido opcionalmente, ariloxiheteroaril sustituido opcionalmente, heteroariloxiaril sustituido opcionalmente, alquil Cl-C6 sustituido opcionalmente, aiquilariloxiheteroaril Cl-C6 sustituido opcionalmente, ariloxialquil sustituido opcionalmente, heteroariloxialquil sustituido opcionalmente, alquilariloxialquilaminas sustituidas opcionalmente.

R4 es H, alquil C1 -C6 sustituido opcionalmente, uno de R.4 es OH, alcoxi C1 -C6, -S-alquil C1 -C6, COOR6, -NR6R7, -CONR6R7; o R4R4 juntos pueden ser =0 o R4R4 junto con el carbono al que estÆn enlazados pueden formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros, con o sin la presencia de heteroÆtomos seleccionados N, 0, S(0)n, (donde n0 a 2); N-R1;

R6 y R7 son independientemente H, alquil C1 -C6 sustituido opcionalmente, aril sustituido opcionalmente, heteroaril sustituido opcionalmente, alquil C1 -C6 sustituido opcionalmente, arilaiquil sustituido opcionalmente, heteroarilaiquil sustituido opcionalmente, alquil heteroaril C1 -C6 sustituido opcionalmente, R6 y R7 pueden estar juntos para formar un sistema de anillo saturado de 3 a 7 miembros, que tenga opcionalmente uno o dos heteroÆtomos.

3. Un compuesto segUn la reivindicaciôn 1, en donde el grupo heteroaril

bicIclico es:

137

Z1-y1’Wi(W2)
Z2Oy2-3
Z3
1-B

en donde:

Z1, Z2 y Z3 son independientemente CR2, N, 0, S o N-R1, siempre y cuando Z1  Z3 sea carbono y estØ enlazado al resto de la molØcula;

W1, W2 yW3 son independientemente CR4R4, 5, SO, SO2, 00 N-R1;
t= I a 4

V1 y V2 son independientemente N O C; siempre y cuando que si la porciOn de anillo aromÆtico delgrupo heteroarilo biciclico es imidazol, la porciOn de anillo no aromÆtico no puede contener un S adyacente al carbono de cabeza de puente; y R1, R2, R4, R6 y R7 son segun se definen en Ia reivindicaciOn 2.

4. Un compuesto segUn la reivindicaciôn I, en donde el grupo heterarilo biciclico es:

zZ1Ir_W1

1-C

en donde:

Z1, Z2, Z3 y Z4 son independientemente CR2 o N, siempre y cuando uno de Zi-Z4 sea carbono y estØ enlazado al resto de la molØcula;
W1, W2 y W3 son independientemente CR4R4, 5, SO, SO2, 0 o N-R1; siempre y cuando no se forme un enlace S-S o 0-0 0 S-O para formar el sistema de anillo saturado; t = I a 4;

V1 y V2 son independientemente C o N;

y R1, R2, R4, R6 y R7 son segUn se define en la reivindicaciôn 2.

138

5. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 2, en donde uno de Z1 -Z3 es CR2.
6. Un compuesto segUn la reivindicaciôn 2 5, en donde uno de Z2 o Z3 es
N, 0, o S.
7. Un compuesto segun cualquiera de las reivindicaciones 2, 5 y 6, en
donde al menos uno de W1, W2 y W3 es CR4R4.
8. Un compuesto segun la reivindicaciôn 7, en donde W1, W2 y W3 son
independientemente CR4R4.
9. Un compuesto segun cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 7, en
donde t=1-3.
10. Un compuesto segUn la reivindicaciôn 3, en donde t=3.
11. Un compuesto segün la reivindicaciOn 3 10, en donde al menos dos de
Z1,Z2,Z3,Y1yY2 son N.
12. Un compuesto segUn la reivindicación 11, en donde ties de Z1, Z2, Z3, Y1
yY2 son N.
13. Un compuesto segun cualquiera de las reivindicaciones 3 y 10 a 12, en
donde dos de W1, W2 y W3 son independientemente CR4R4.
14. Un compuesto segün la reivindicaciOn 13, en donde R4 es H.
15. Un compuesto segUn cualquiera de las reivindicaciones 3 y 10 a 14, en
donde uno de Y1 y Y2 es C y el otro es N.
16. Un compuesto segun cualquiera de las reivindicaciones 3 y 10 a 15, en
donde dos de Z1, Z2 y Z3 son independientemente CR2.
17. Un compuesto segun la reivindicaciOn 4, en donde tres de Z1 -Z4 son
independientemente CR4 y el otro es C.
18. Un compuesto segun la reivindicaciOn 4 o 17, en donde al menos uno de
Z1 -Z4 es N.

19. Un compuesto segun la reivindicaciOn 18, en donde Z1 es N.
20. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 18, en donde dos de Z, -Z4 son N.
21. Un compuesto segun la reivindicaciOn 18, en donde tres de Z1-Z4 son N.

139

22. Un compuesto segUn cualquiera de las reivindicaciones I a 21, que tiene O
laestructura:

B5I:r
01
R5

23. Un compuesto segün la reivindicaciOn I, seleccionado del grupo
compuesto por:

Acido (5R,6Z)-6-[(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-cJpirid in-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]Hept-2-eno-2-carboxIlico.
Sal sódica del Æcido (5R),(6Z)-6-(7-Metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazol[1,2-a]pirazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.O]Hept-2-eno-2-carboxIlico. Sal sôdica del Æcido (5R),(6Z)-7-Oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetilen)-4-tia-azabiciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carboxilico.
Sal sôdica del Æcido (5R,6Z)-6-{[5-(4-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)]metilen}-7-oxo-4-tia-I-azabiciclo[3.2.O]Hept-2-eno-carboxIlico.

Sal sOdica del Æcido(5R),(6Z)-6-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2, I -d[l,4]tiazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.Ohept-2-eno-2-carboxIlico.
Sal sódica del Æcido (5R),(6Z)-6-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -aza-biciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico.
Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-(5,6-Di hidro-8H-imidazo[2, 1 -c]oxazin-2-
il metilen)7-oxo-4-tia-I -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-Dihid ro-4-H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico.
Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-7-Oxo-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[l.5-a]piridin-2-ilmetilen)-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxulico.

140

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-(7-Metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro- ,S
imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.o)hept-2-eflO-2-
carboxilico.
Sal sOdica del äcido (5R),(6Z)-6-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5. 1-c][1,4]tiazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.O]hept-2-eno-2- carboxIlico.
Sal sôdica del Æcido (5R),(6Z)-7-Oxo-6-(4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-2-
ilmetilen)-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.O] hept-2-eno-2-carboxIlico.
Sal sódica del Æcido (5R),(6Z)-7H-lmidazo[1,2-c]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIliCO.
Sal sôdica del äcido (5R,6Z)-7-Oxo-6-[(4-oxo-6,7-dihid ro-4H-pirazolo[5. 1-d[1,4]oxazin-2-il)metilen]-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIliCO. Acido 6-(6,7-Dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-ilmetilen-7-OXO-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0] hept-2-eno-2-carboxIlico.
Acido 6-(6,7-Dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-ilmetilefl-7-OXO-4-tia-1 - azabiciclo[3.2.0] hept-2-eno-2-carboxIlico.
Acido 6(5-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-C]piridifl-2-iImetilefl)-7-OXO-4-
tia-1 -aza-bicidlo[3.2.0]hept-2-eno-2-carbOxIliCO.
Ester etilico del Æcido2-(2-Carboxi-7-oxo-4-tia-1 -aza-biciclo[3.2.O[hept-2-en6ilidenmetil)-6,7-dihidro-4H-tieflO[3,2-C]piridifl-5-CarbOXIlICO.
Acido 7-Oxo-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazO[l,2-a]azepin-2-ilmetilen)-4-tia-1 -aza-biciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-CarbOXIliCO.
Acido (5R),(6Z)-6-(7-Bencil-5,6,7,8-tetrahidroiflhidaZO[l,2-a]pirazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.O]hePt-2-eflO-2-CarbOXIlidO.

Acido (5R,6Z)-7-oxo-6-{[5-piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2.c]piridin-2-il)metilefl}-7-OXO-4-tia-1 --azabiciclo [3.2.0]hept-2-
eno-2-carboxIlico.
Acido

c]piridin-2-il)]metilen}-7-OXO-4-tia-1 -azabicidlo[3.2.0]hept-2-eflO-2-CarbOXU1CO.

Acido

2-il)]meti len}-7-oxo-4-tia-I -azabiciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carboxIliCo.

141

Sal sOdica del Æcido (5R),(6z)-6-(5,5-Dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-5X6-pirazolo[5. 1 -c][1,4]tiazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sôdica del Æcido (5R),(6Z)-7-Oxo-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-
a]pirazin-2-ilmetilen)-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.O[hept-2-eno-carboxIlico.
Sal sOdica del Æcido (5R)(6Z)-6-(5,5-Dimetil-4H-1,6a-diazapentalen-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.Ohept-2-eno-2-carboxIlico, 5,5-Dimetil-2-piperidona.

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carboxIlico.
Sal sOdica del Æcido (5R)(6Z)6-(4,5-Dihidro-6-tia-1,7a-diazainden-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3. 2. O]hept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-(6,6-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirizin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico.

Acido (5R),(6Z)-6-(5,6-Dihidro-8-H-imidazo[2, 1 -c][1,4]tiazin-3-ilmetilen)- 7-oxo-4-tia-I -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico.
Sal sôdica del Æcido (5R)(6Z)-7-Oxo-6-(4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-2-ilmetilen)-4-tia-I -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sôdica del Æcido (5R)(6Z)-6-(2,3-Dihid ropirazolo[5, I -b]tiazol-6-
ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico.
Sal sOdica del Æcido (5R)(6Z)-6-(2,3-Dihidropirazolo[5, I -b]oxazol-6-
ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.O}hept-2-eno-2-carboxIlico.
Acido (5R)(6Z)-6-[(5-acetil-4,5, 6,7-tetrahidrotieno[3.2.c]piridin-2-il)metilen]oxo-4-tia-I -azabiciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carboxIlico (mezcla de la sal sOdica de isómeros E+Z)
Acido (5R,6Z)-6-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5, I -c][I,4]oxazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia- 1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sOdica del Æcido (5R)(6Z)-6-(6,7-5H-Dihid ropirazolo[5, I -b]oxazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-I -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carbox[lico.

142

Sal disOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-[5-(3-carboxipropionil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazin-2-ilmetilen]-7-oxo-4-tia-1-aZabiCiClO[3.2.O]hePt-2-eno-carboxilico.

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-[5-(2-metoxiacetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilmetilen-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]hePt-2-eno-carboxIlico.

Sal sôdica del Æcido (5R), (6Z)-6-[5-(2-metoxiacetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetilen]7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.O]hePt-2-eno-carboxIlico.

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-[5-(2-metoxiacetil)-4,5,6,7-tetrahidroxipirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetilen]-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]hept-

2-eno carboxIlico.

24. Una composiciôn farmacØutica que comprende un vehIculo farmacØuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de la fOrmula I segun cualquiera de las reivindicaciones I a 23, 0 una sal farmacØuticamente aceptable de lo mismo.

25. Una composiciOn segUn la reivindicaciOn 24, que ademÆscomprende un antibiOtico betalactam.

26. Un proceso para preparar un compuesto de la formula I segun la reivindicación 1, que comprende someter a eliminación reductora un compuesto de la formula II.

P
I Br

0
If

en donde A’ es A 0 B segün se define arriba, X es 0 o S, P es un grupo saliente de ester, por ej; acetato, mesilato, triflato 0 tosilato, y R es un grupo protector, seguido, Si fuere necesario, por la remociOn del grupo protector, para dar un compuesto de la fOrmula I, en donde R5 es hidrOgeno; y si se desea

143

WO 87/00525 PCTjGB86/00428

- 9-

’ C’ IVC

It may be advantageous for one of the bridgehead atoms
to be a nitrogen atom.

Examples of fused bicyclic hetero-aromatic groups R1 or
5 R include the following groups:

(i) A group consisting of two mutually fused
five-membered rings each containing one
hetero-atom selected from oxygen, sulphur and
substituted nitrogen, at least one of the said
10 hetero-atoms being adjacent to a bridgehead atom,
one ring optionally additionally containing one or
two ring-nitrogen atoms, the other ring optionally additionally containing one ring-nitrogen atom,
the two bridgehead atoms being carbon atoms, and
15 the group being bonded to the remainder of the
molecule through a ring-carbon atom of either
ring.

Such groups may be represented by the formulae

x2
rX1

VA ’YB

20 and
VC

in which

each of X1 and X2, which may be identical or different, denotes -0--, -S-1 or -N(R°)-,

WO 87/00525 PCT/G886/00428

- 10 -

R0 denotes a hydrogen atom or an unsubstituted or
substituted hydrocarbon group, and

up to three of the =C- groups may optionally be
replaced by ring-nitrogen atoms =N-.

5 Examples of such groups include:

furopyrrolyl, thienopyrrolyl, pyrrolopyrrolyl, furopyrazolyl, thienopyrazoly]., pyrro].opyrazolyl, furoimidazo].yl, thienoimidazolyl, pyrrolo-
imidazolyl, pyrazoloimidazolyl, furotriazolyl,
10 thienotriazolyl, pyrrolotriazolyl, pyrazolo-
triazolyl, imidazotriazolyl, furofuryl,
thienofury]., and thienothienyl groups; and
furo-oxazolyl, thieno-oxazolyl, pyrrolo-
oxazolyl, pyrazolo-oxazolyl, imidazo-oxazoyl,
15 oxazolo-triazolyl, oxazolo-oxazolyl, isoxazo].o-
oxazolyl, thiazo].o-oxazolyl, isothiazolo-oxazolyl, oxazolo-oxadiazolyl, and oxazolo-thiadiazolyl
groups, as well as the isoxazole, thiazole and
isothiazole derivatives corresponding to the
20 above-mentioned oxazo].e ring systems; in all of
which groups both bridgehead atoms are carbon
atoms, and in all of which groups the free valency
(b’ which the group is attached to the remainder
of the molecule) may extend from a carbon atom of
25 either ring (excluding the bridgehead carbon
atoms). All isomeric forms of the above-mentioned
groups that do not contain bridgehead nitrogen
atoms are included.

(ii) A group consisting of two mutually fused
30 five-membered rings, one of the bridgehead atoms
being a carbon atom and the other bridgehead atom
being a nitrogen atom, one of the rings containing

WO 87/00525

5

10

15

PCT/GB86/00428

one hetero-atom adjacent to a bridgehead atom and selected from oxygen, sulphur and substituted nitrogen, and optionally additionally containing one or two ring-nitrogen atoms, the other ring optionally containing one, two or three ring-nitrogen atoms, with the proviso that the total number of ring-nitrogen atoms (excluding the bridgehead nitrogen atom) does not exceed four, preferably not exceeding three, and the group being bonded to the remainder of the molecule through a ring-carbon atom of either ring.

Such groups may be represented by the formulae

C "’) _

and

VIA

in which

X1 is defined as above, and

VIE

up to four, preferably not more than three, of the =CH- groups may optionally be replaced by
20 ring-nitrogen atoms =N-.

Examples of such groups include:

pyrroloimidazolyl, imidazoimidazolyl, pyrrolo-
pyrazolyl, pyrazolopyrazolyl, imidazopyrazo].yl, pyrrolotriazolyl, imidazotriazolyl, pyrazolo-
25 triazolyl, pyrrolotetrazo].yl, imidazotetrazolyl, and pyrazolotetrazolyl groups; pyrrolo-oxazolyl,

WO 87/00525 PCT/G886/00428

4.

5

10

15

one hetero-atom adjacent to a bridgehead atom and
selected from oxygen, sulphur and substituted nitrogen, and optionally additionally containing one or two ring-nitrogen atoms, the other ring optionally containing one, two or three ring-nitrogen atoms, with the proviso that the total number of ring-nitrogen atoms (excluding the bridgehead nitrogen atom) does not exceed four, preferably not exceeding three, and the group being bonded to the remainder of the molecule through a ring-carbon atom of either ring.

Such groups may be represented by the formulae

and

VIA

in which

X1 is defined as above, and

VIB

up to four, preferably not more than three, of the =CH- groups may optionally be replaced by
20 ring-nitrogen atoms =N-.

Examples of such groups include:

pyrroloimidazolyl, imidazoimidazolyl, pyrrolo-
pyrazolyl, pyrazolopyrazolyl, imidazopyrazolyl, pyrrolotriazolyl, imidazotriazolyl, pyrazolo-
25 triazolyl, pyrrolotetrazolyl, imidazotetrazolyl, and pyrazolotetrazolyl groups; pyrrolo-oxazolyl,

WO 87/00525

- 12 -

PCTfGB86/00428

fJ

imidazo-oxazolyl, pyrazolo-oxazolyl, oxazolo-
triazolyl, oxazolo-tetrazolyl, pyrrolo-
oxadiazo].yl, thidazo-oxadiazo].yl, pyrazolo-
oxadiazolyl, triazolo-oxadiazolyl, pyrrolo-
5 oxatriazolyl, ixnidazo-oxatriazolyl, and pyrazolo-
,oxatriazolyl groups, as well as the isoxazole
derivatives corresponding to the above mentioned
oxazole ring systems, and also the thia derivatives corresponding to the above-mentioned
10 oxazo].e, isoxazole, oxadiazole and oxatriazole
ring systems (e.g. imidazothiazolyl); in all of
which groups one bridgehead atom is a nitrogen
atom, the other being a carbon atom, and in all of
which groups the free valency (by which the group
15 is attached to the remainder of the molecule) may
extend from a carbon atom of either ring (excluding the bridgehead carbon atom). All
isomeric forms of the above-mentioned groups that
contain one bridgehead nitrogen atom are included.

20 (iii)A group consisting of a five-membered ring and a six-membered ring fused together with both
bridgehead atoms being carbon atoms, the
five-membered ring containing one hetero-atom
selected from oxygen, sulphur and substituted
25 nitrogen and optionally additionally containing
one or two ring-nitrogen atoms, the six-membered
ring optionally containing up to four ring-nitrogen atoms, with the proviso that the
total number of ring-nitrogen atoms does not
30 exceed five, preferably not exceeding three, or
the six-membered ring optionally containing one
hetero-atom selected from oxygen, sulphur and
substituted nitrogen, and also containing an
sp2-hybridized substituent in conjugation with the
35 said hetero-atom, and also optionally containing

JW

WO 87/00525 PCT/GB86/00428

- 13 -

one or two ring-nitrogen atoms, with the proviso
that the total number of ring-nitrogen atoms does
not exceed three, preferably not exceeding one,
and the group being bonded to the remainder of the
5 molecule through a ring-carbon atom of either
ring.

Such groups may be represented by the formulae

and

10 VI IA VIIB

in which

up to five, preferably not more than three, of the
CH- groups may optionally be replaced by
ring-nitrogen atoms =N-, or

15 one of the CH- groups in the six-membered ring
may optionally be replaced by a group -X2- with
the =CH- group in the ortho- or para- position
thereto being replaced by -C(=z)--, and up to
three, preferably not more than one, of the
20 remaining =CH- groups in either ring may
optionally be replaced by ring-nitrogen atoms N-,

X1 and X2 are defined as above

Z denotes an sp2-hybridized substituent.

Examples of such groups include:

WO 87/00525 PCT/GB86100428

14

benzofuryl, benzothienyl, benzopyrroi.yl (indoly].), benzopyrazolyl, benzoimidazolyl, benzo-oxazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzo-
isothiazolyl, benzo-oxadiazolyl, benzo-
5 thiadiazolyl, benzotriazolyl, furopyridyl,
thienopyridyl, pyrrolopyridyl, pyrazolopyridyl, imidazoypyridyl, triazo].opyridyl, oxazolopyridyl, isoxazolopyridyl, thiazolopyridyl, and isothiazolopyridyl groups, the pyraziny].,
10 pyrimidinyl and pyridazinyl derivatives
corresponding to the above-mentioned pyridyl ring systems, oxadiazolopyridyl, thiadiazolopyridy]., furotriazinyl, thienotriazinyl, and
pyrrolotriazinyl groups, as well as ring systems
15 corresponding to the above-mentioned benzo ring
systems (more particularly the first nine above-mentioned benzo ring systems) in which the benzene ring is replaced by a six-membered ring including one hetero-atom selected from oxygen,
20 sulphur and substituted nitrogen and carrying -an
sp2-hybridised substituent ortho or para to the
said hetero-atom, in all of which above-mentioned
groups the free valency (by which the group is
attached to the remainder of the molecule) may
25 extend from a carbon atom of either ring
(excluding the bridgehead carbon atoms). All
isomeric forms of the above-mentioned groups are
included.

(iv) A group consisting of a five-membered -ring and. a
30 six-membered ring fused together with both
bridgehead atoms being carbon atoms, the

IW

t.

WO 87/00525 PCT/GB86/00428

- 15 -

six-membered ring containing one hetero-atom
selected from oxygen, sulphur and substituted
nitrogen and optionally additionally containing
one, two or three ring nitrogen atoms, the
5 five-membered ring optionally containing one, two
or three ring-nitrogen atoms, with the proviso
that the total number of ring-nitrogen atoms does
not exceed five, advantageously not exceeding
four, preferably not exceeding three, and the
10 group being bonded to the remainder of the
molecule through a ring-carbon atom of either
ring.

Such groups may be represented by the formulae

and

VIIIB

in which

X1 is defined as above, and

up to five, advantageously not more than four,
20 preferably not more than three, of the =CH- groups
may optionally be replaced by ring-nitrogen atoms

N-.

Examples of such groups include the following:

PCT/GB86/00428 WO 87/00525

5

10

15

20

25

30

35

- 1 -

cyclopentapyranyl, cyclopentaoxazinyl, cyclopenta-oxadiazinyl, cyclopentaoxatriaziriyl, pyrano-pyrrolyl, pyranopyrazolyl, pyranoimidazolyl, pyrano-triazolyl, pyrrolo-oxazinyl, pyrazolo-oxazinyl, imidazo-oxazinyl, and pyrrolo-oxadiazinyl groups, and the thia derivatives corresponding to the above mentioned pyran and other oxa ring systems, the la-cyclopentapyridyl group and corresponding derivatives in which up to three additional ring-nitrogen atoms are present in either ring, in all of which above-mentioned groups the free valency (by which the group is attached to the remainder of the molecule) may
extend from a carbon atom of either ring
(excluding the bridgehead carbon atoms). All isomeric forms of the above-mentioned groups areincluded.

(v) A group consisting of a five-membered ring and a six-membered ring fused together with one
bridgehead atom being a carbon atom and the other bridgehead atom being a nitrogen atom, the five-membered ring optionally containing one, two
or three ring-nitrogen atoms (additional to the bridgehead nitrogen atom), and the six-membered ring optionally containing up to four ring-nitrogen atoms (additional to the bridgehead nitrogen atom), with the proviso that the total number of ring-nitrogen atoms does not exceed five, preferably not exceeding four, inclusive of the bridgehead nitrogen atom, or the six-membered ring optionally containing one hetero-atom selected from oxygen, sulphur and substituted nitrogen, and also containing an sp2-hybridized substituent in conjugation with the said hetero-atom, and also optionally containing
one or two ring-nitrogen atoms (additional to the bridgehead nitrogen atom), with the proviso that

4;’)

WO 87/00525 PCT/GB86/00428

C

- 17 -

the total number of ring-nitrogen atoms does not
exceed three, preferably not exceeding two,
inclusive of the bridgehead nitrogen atom, and the
group being bonded to the remainder of the
5 molecule through a ring-carbon atom of either
ring.

Such groups may be represented by the formula

in which

10 up to four, preferably not more than three, of the
CH- groups may optionally be replaced by ring
nitrogen atoms ti-, or

one of the CM- groups in the six-membered ring
may optionally be replaced by a group -.X1- with
15 the CH- group in the ortho- or para-position
thereto being replaced by -C(=Z)-, and up to two, preferably not more than one, of the remaining
CH- groups in either ring may optionally be
replaced by a ring-nitrogen atom =N-, and

20 X1 and Z are defined as above.

Examples of such groups include the indelizinyl
group, as well as corresponding derivatives containing up to three additional ring-nitrogen
atoms in either ring, for example pyrazolo-
25 E1,5-a]pyridine, imidazoC1,2-apyrazinyl, and also
corresponding derivatives in which the six-membered ring includes an additional hetero-atom
selected from oxygen, sulphur and substituted

WO 87/00525 PCT/GB86/00428

- 18 -
nitrogen and carries an sp2-hydridised substitutent ortho or para to the said hetero-atom, in all of which above-mentioned
groups the free valency (by which the group is
5 attached to the remainder of the molecule) may
extend from a carbon atom of either ring
(excluding the bridgehead carbon atom). All
isomeric forms of the above-mentioned groups are included.

10 (vi) A group consisting of two mutually fused six-membered rings, both bridgehead atoms being
carbon atoms, the group containing from one to
five, preferably from one to four, ring-nitrogen
atoms in either ring, and the group being bonded
15 to the remainder of the molecule through a
ring-carbon atom of either ring.

Such groups may be represented by the formula

Ce X
20 in which

from one to five, preferably from one to four, of
the CH- groups are replaced by ring nitrogen
atoms N-.

Examples of such groups include:

25 berizopyridyl, benzopyrazinyl, berizopyrimidinyl,
berizopyridazinyl, benzotriazinyl, benzotetrazinyl, pyridopyridyl, pyridopyrazinyl, pyridopyrimidinyl, pyridopyridazinyl, pyridotriazinyl, pyrazino-
pyrazinyl, pyrazinopyriniidinyl, pyrazino-
30 pyridazinyl, pyrinhidopyrimidinyl,

S

I-,

4

270
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogota, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Apoderada

ASUNTO RadicaciOn 04108099
TrÆmite 011
Evento 379
ActuaciOn 430

OficloAq1 37 6 5 Folios

Patente de Invención Patente de Modelo de Utilidad

Via Nacional

Via PCT (fase nacional) ED Cap.I Cap. II IS

No. Sol. Internacional PCT/US03/1 3428
Fecha de PresentaciOn Internal. 30/04/03

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el articulo 45 de la Decision 486 de la Comisiôn de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. DescripciOn: Folios: 41 a 175

1.2. Reivindicaciones: Folios 176 a 184 como fue originalmente radicada
Folios 245 a 254

1.3. Prioridad: Fecha: 01/05/02, Pals: US, NUmero: 60/377,052

1.4. Respuesta del solicitante: Folios: 238 a 243

2. Objeto de la invención

Titulo de la solicitud: 6-ALQUILIDEN-PENEMS BICICLICOS COMO INHIBIDORES DE 13-LACTAMASAS. NUmero de folio: 1

El objeto de la presente solicitud de patente de invenciOn consiste en:

Reivindicaciones 1 - 23: Un compuesto de fOrmula (I).

271

,L
B’ (X

0

0.. I otambiØn R5

Reivindicaciones 24-25: Una composiciôn que comprende un vehIculo y uno de los compuestos reivindicados y ademÆsopcionalmente un antibiOtico betalactam. ReivindicaciOn 26: Proceso para preparar un compuesto que comprende someter a eliminaciOn reductora un compuesto de formula (II) donde R es un grupo protector, seguido si fuese necesario por la remociOn del grupo protector para Ilegar a la fOrmula (I).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos ütiles para infecciones bacterianas causadas por 13-lactamasas que hidrolizan antibiOticos 13-lactam que amenazan la vida pues son la causa primaria de resistencia bacteriana.

Para solucionar este problema tØcnico la solicitud en estudio proporciona compuestos 6-alquilden bicIclicos que actüan como inhibidores de 3-lactamasa de amplio espectro.

ClasificaciOn Internacional de Patentes (IPC.): C07D 519/00

3. Determinación del Estado de la TØcnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la TØcnica es: Fecha de presentaciOn de la solicitud prioritaria 01/05/02

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizO la bUsqueda en el estado de la tØcnica de documentos relacionados con la solicitud encontrÆndose los siguientes documentos mÆsrelevantes:

NO Documento Titulo I

Fecha deII
I publicación*

D1 WO 87/00525 6-ALKYLIDENE PENEMS 29/01/1987

4. AnÆlisis depatentabilidad (articulo 14 D486)

4.1. Novedad (artIculo 16 D486)

Reivindicaciones 1 - 23: Compuesto de fOrmula (I).

D1 enseæa (verfolio 224) compuestos de formula (I) y sus sales farmacØuticamente aceptables y esteres hidrolizables in vivo, los cuales son compuestos nuevos con propiedades inhibitorias p-lactamasas y antibacteriales.

AsI las cosas la formula I reivindicada se superpone con la formula I del documento D1, por lo tanto no es novedosa, pues ya se conocla en el estado de la tØcnica.

272

Seis (6) de los elementos caracterIsticos del compuesto de formula (I) hablan sido divulgados previamente en el Estado de la TØcnica (ver Di folios 224 y siguientes), segün tabla 1:

TABLA I

SOLICITUD ANTERIORIDAD (D1) Comparación

A

0

ELI

)Dm? I

IGUAL
H R3 H IGUAL
R5 H H IGUAL A H, grupo heteroarilo bicIclico
fusionado o sustituido
opcionalmente

R1 H, grupo heteroarilo biciclico fusionado o sustituido
opcionalmente

IGUAL B R2

H R3 H IGUAL

Tat como se ha presentado el nuevo capItulo reivindicatorlo el concepto
emitido por este despacho queda idØntico en su afectaciôn por novedad, ya
que los sustituyentes A y B quedan abarcados dentro de la misma materia reivindicada por la anterioridad seleccionada donde tat como se reivindica
tambiØn existe un grupo heteroarilo bicIclico de cinco anillos cada uno y en las mismas posiciones de la molØcula que se pretende proteger.

Por lo tanto se le sugiere al solicitante de ser posible, restringir sus reivindicaciones a una molØcula precisa donde se distingan inequlvocamente las diferencias estructurales Si existen con respecto a la anterioridad incluyendo de una vez los sustituyentes que en su opiniOn se salen del significado que abarca la frase "grupo heteroarilo bicIclico fusionado" tal como se reivindica en la anterioridad y anexar los respectivos estudios comparativos con respecto a WO 87/00525 donde se evidencian las ventajas conferidas par ese a esos grupos diferentes.

AsI las cosas el objeto de esta solicitud, tal coma aparece en las reivindicaciones 1 - 23, no son nuevas, no siendo tampoco nueva la composicion segün reivindicaciones 24-25 ya que su componente activo caracterizante no to es (folio 233 D1 reiv 7 y 8), ni el proceso propuesto segUn
la reivindicaciOn 26 (folio 233 D1 rely 6).

5. Conclusion:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados as[:

No Documento No Reivindicaciones I

I Requisito que afecta II afectadas
D1 WO 87/00525 1-26 NOVEDAD

73

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Queda suficientemente clara la modificaciOn con respecto a [as sales a reivind icar.
Al no restringirse el capItulo reivindicatorio a los sustituyentes estrictamente diferenciales con respecto a la anterioridad en caso de que sea posible hacerlo
se concluye que no hay novedad en la molØcula reivindicada.
La expresión grupo heteroarilo bicIclico fusionado es una expresiôn que ya es conocida en DI (pagina 109 In 9-13) donde se menciona un grupo heteroaromÆtico biclIclicofusionado. (ver ejemplos -folio 259, pag 12 - de la anterioridad, donde la estructura molecular no se restringe necesariamente a 10 indicado por el solicitante en su respuesta del folio 241-pag 4)
La reivindicaciOn 1 es tan amplia que no es posible saber a ciencia cierta a que
se refiere A y a que se refiere B y si son realmente los anillos que asegura el solicitante en su respuesta.

En cumplimiento del articulo 45 de la DecisiOn 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del tØrmino de 60 dIas contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicaciOn. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesiOn, se denegarÆ lapatente.

NotifIquese el presente oficp’nforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capItulo quinto del ftulo ptimero de la Circular Unica No 10 de 2001.

ALIX CARMEN*A CESPEDES DE VERGEL
Jefe de DivisiM de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijaciOn en lista, de fecha

31 pç 2008

CONCEPTO TECNICO EXAMINADOR TECNICO
No. 2655 COdigo No. 202087