J,

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

Seæor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SuHLHNlLNL)LNC DL ND’i RI Y CuMLj-Ck.i

IIlIUIIUIIIIIIIIIIIIIlHiIIiIIIIflhIIIIflI
No. 04-108099-.00009-0000
2(fl9 (-22 16 ()’ 49 Dep 12() NULCrLCPUNt
11 F’AL ND LLi h ;e 7Y HASLN.CIONALI
. i 4-4 kLPSULD I kNLQUL h-olios 11

Re: Pl.-WYETH.-Solicjtud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT oara "6-ALOUILIDEN-PENEMS BICfCLICOS COMO INHIBIDORES DE B-LACTAMASAS".-Clase C07D 519/00.-ExDediente nümero 04-108.099.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 26 de
Jun10 de 2009.

2. Con el fin de responder a las objeciones de claridad y nivel inventivo expuestas
por el seæor Examinador en el Concepto TØcnico NO 705, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos tØcnicos y las siguientes modificaciones realizadas en el capItulo reivindicatorio de la solicitud, por medio de lo cual no solo se superan dichas objeciones, sino que ademÆs se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

En el numeral 7 del Concepto TØcnico NO 705 el seæor Examinador afirma lo siguiente:

"Se aclara al solicitante que si b/en ha definido ahora mÆs claramente las estructuras quImicas de los mencionados sustituyentes, con respecto al anterior capItulo reivindicatorio estudiado aOn continOan apareciendo en su respuesta los posibles significados de dicha variable sin I/rn/tar."

En respuesta a lo anterior me permito manifestar que el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capItulo reivindicatorio de la invención:

En la reivindicación 1 se ha definido que:

- una de las variables entre Z1, Z2 y Z3 de la formula 1-A es S y las otras
son CR2 O S;
- las variables Z1, Z2 y Z3 en la formula 1-B son independientemente CR2, N,
0, S 6 NH; y

- ""Mwjjw AMP-

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

- las variables Z1, Z2 y Z3 en la formula 1-C son independientemente CR2 o

N.

Lo anterior se encuentra debidamente sustentado, por ejemplo, en las pÆginas 14 a 23 de la descripción, en donde se definen los posibles significados de las variables que hacen parte de las formulas 1-A, 1-B y 1-C, y en donde adicionalmente se especifican las realizaciones preferidas para cada caso; y

La reivindicación 3 es ahora dependiente ünicamente de la reivindicación 1, y
se encuentra dirigida a definir que una de las variables Z2 y Z3 de la fOrmula
1-B es N, 0 S, lo cual estÆ plenamente sustentado en la pÆgina 14 de la
descri pciOn.

Visto lo anterior, me permito manifestar que dicho nuevo capItulo reivindicatorlo cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artIculo 30 de Ia Decision 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y se encuentra enteramente sustentado en Ia descripción.

4. ANALISIS DEL NIVEL INVENTIVO

Ahora bien, el seæor Examinador ha objetado nuevamente el nivel inventivo de la presente solicitud basândose en las enseæanzas del siguiente documento:

Dl * WO 87/00525

En este sentido, el seæor Examinador argumenta que la ijnica diferencia con el documento Dl es que la presente solicitud no requiere que los anillos fusionados de los sustituyentes R1 o R2 sean aromÆticos, lo que sin embargo, de acuerdo con el seæor Examinador, no parece conceder un efecto tØcnico inesperado ya que a lo largo de todo el documento Dl se sugieren los anillos fusionados tal como se reivindican en la presente solicitud, de tal forma que serIa lógico para una persona versada en la materia realizar una variante a estos sustituyentes donde no haya aromaticidad.

En vista de lo anterior y con el ànimo de demostrar el inequlvoco carªcter inventivo de la presente invención con respecto al documento Dl a continuación me permito presentar un anlisis comparativo entre las enseæanzasde dicha anterioridad y la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión.

2

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

4.1 Consideraciones resoecto all documento WO 87/00525 (Dl)

En tØrminos generales, el documento Dl enseæa compuestos quImicos que presentan la siguiente estructura quImica general:

R1

RC%

a3

EN 0 CO2H
en donde uno de R’ y R2 representa hidrógeno y el otro representa un grupo heteroaromÆtico bicIclico fusionado sustituido o no sustituido, el cual estØ enlazado al resto de la molØcula mediante un Ætomo de carbono,y donde cada anillo contiene entre 5 y 6 miembros. Por su parte, la variable R3 representa un ªtomo de hidrógeno o un grupo orgânico.

De acuerdo con los autores del documento Dl, los compuestos antes mericionados presentan propiedades antibacteriales asI como propiedades inhibitorias de 3-lactamasa.

Con base en lo anterior, a continuación me permito presentar las siguientes consideraciones tØcnicas:

a) La presente solicitud se encuentra dirigida a proteger compuestos 6-aiquiliden-penems bicIclicos que presentan la siguiente estructura quImica
general:

R5

en donde uno de A y B es hidrógeno y el otro tiene la formula 1-A, 1-13 1-C:

ZI WI
/\
Z2fl(w2)tZ3
W3
1-A

iZl

I (W2)t
\z----y2 W3

1-B

_7__11 .’LJ_..VV1
’-2 ’1 \

OI (W2)t

Z4 2-W3

1-C

91

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

b) Dichos novedosos compuestos se caracterizan por presentar
propiedades inhibitorias y antibacterianas de f3-lactamasa, tall como
el solicitante lo ha demostrado en las pÆginas 26 a 33 de la descripción, donde se establecen los protocolos experimentales utilizados para determinar la actividad biológica de dichos compuestos, asI como los resultados obtenidos;

C) A par-tir de lo planteado en el presente memorial, es claro que los
compuestos de la solicitud de patente en cuestión se diferencian de aquellos divulgados en el documento Dl porque en dicha anterioridad se enseæan compuestos que comprenden un grupo heteroaromªtico bicIclico fusionado conformado por dos anillos aromàticos, mientras que los compuestos de Ia presente invención se caracterizan por presentar un grupo heteroarilo bicIclico fusionado, en donde ünicamente uno de dichos anillos es aromÆtico;

d) Adicionalmente, es de gran importancia aclarar que Ia persona
medianamente versada en la materia tØcnica en cuestión NO encuentra en el documento Dl alguna indicación tØcnica que le sugiera que luego de realizar las modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos revelados en Ia presente invención a partir de aquellos enseæados en Dl, dichos novedosos compuestos se caractericen por presentar una actividad biológica efectiva como inhibidores de 3-lactamasa.

En este sentido, me permito seæalarante ese Despacho que si bien para Ia persona con conocimientos tØcnicos medios en Ia materia es conocida Ia estructura quImica general de los compuestos 6-aiquiliden-penems, dicha persona tambiØn reconoce que de ninguna manera resulta posuble predecir cuales de los compuestos que presentan dicha estructura quImica general actÆancomo inhibidores efectivos de -Iactamasa. As!, por ejemplo, en las pÆginas1 a 3 de Ia descripción de la presente invención claramente se destaca que como parte del estado de Ia tØcnica anterior son conocidos numerosos compuestos inhibidores de 3-11actamasa, pero que no todos ellos resultan ser efectivos contra todos los tipos de
infecciones bacteriales.

Asimismo, se debe considerar que si bien en Qulmica FarmacØutica es conocido que existen una serie de estrategias generales de sIntesis qulmica que eventualmente pueden permitir la manipulación de la actividad

EI

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

farmacológica de un determinado compuesto activo o la obtención de nuevos compuestos derivados, el empleo de una tØcnica en particular es producto de un trabajo de laboratorio que significa un desarrollo especIfico para realizar dicha modificación, sin que ni siquiera ello implique o asegure la efectiva o rÆpida obtención del producto deseado.

A este respecto, por ejemplo, considero que es bien sabido por una persona versada en la materia que un cambio en la estructura quImica de un compuesto puede o no resultar beneficiosa para la actividad biológica de dicho compuesto, y que incluso cualquier cambio en la estructura de una molØcula puede dar origen a una estructura con propiedades totalmente distintas a las que presente la molØcula sin modificar.

Por lo tanto, considero conveniente insistir una vez mÆsen el hecho
de que no existe enseæanza alguna dentro del documento Dl que permita suponer o asegurar que luego de realizar los cambios estructurales necesarios para alcanzar los compuestos revelados en
la presente invención, las molØculas obtenidas act(jen como inhibidores efectivos de -lactamasa.

e) Finalmente, con respecto al argumento del seæor Examinadorsegin el cual:

. ya que Dl a lo largo de todo el documento sugiere los an/I/os fusionados
tal cual como se re/v/nd/can en la solic/tud "dos an/I/os fusionados de 5-6 miembros" y no necesariamente aromÆticos, de ta/ forma que serIa log/co para una persona versada en la mater/a rea/izar una var/ante a estos sust/tuyentes donde no haya aromatic/dad.

Atentamente me permito aclarar que en la pÆgina 4 del documento Dl claramente se establece que la expresión "grupo heteroaromÆtico b/dc//co fusionado" hace referenda a un grupo que comprende dos anillos aromÆticos fusionados, donde al menos uno de ellos comprende un heteroÆtomo, asI como al menos uno de ellos contiene un Ætomode carbono mediante el cual el grupo heteroaromÆtico bicIclico fusionado se enlaza al resto de la molØcula.

Asimismo me permito aclarar que en Ia pÆgina 5 del documento Dl claramente se establece lo siguiente:

5

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

"El mÆximonOmero posible de cada tipo de heteroÆtomoy las otras posib/es combinaciones de dos o mØs heteroÆtomos diferentes es indicada por la estructura del anhlo y por el requerimiento de aromaticidad, lo que serÆ claro para el quImico";

asI como tambiØn que:

"El grupo heteroaromÆtico puede contener un Ætomo de nitrógeno como cabeza de puente en la fusion de anilo sin perder su aromaticidad".

De lo anterior es absolutamente claro que, -contrario a lo afirmado por el seæorExaminador en su Concepto TØcnico-, en el documento Dl no se enseæan y tampoco se sugieren compuestos derivados de 6-alquiliden-penems que comprendan un grupo heteroarilo bicIclico fusionado en el que alguno de los anillos sea aromÆticoy el otro no.
Por lo tanto, atentamente me permito solicitar al seæorExaminador
la reconsideracjón de sus objeciones a Øste respecto, toda vez que
de ninguna manera se encuentran sustentadas en las enseæanzasdel documento Dl.

En vista de lo planteado previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia tØcnica revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequlvoco carÆcter inventivo con respecto a las enseæanzas del documento Dl, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artIculo 18 de la Decision 486 de 2000.

5. CONCLUSION

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capItulo reivindicatorio de
la presente invención, asI como teniendo en cuenta los argumentos tØcnicos presentados para demostrar el inequIvoco carâcter inventivo de la solicitud de patente en cuestión frente a las enseæanzasdel documento Dl, es completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el seæorExaminador en el Concepto TØcnico NO 705, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente
solicitado.

6. Anexo al presente memorial me permito presentar una copia del nuevo capItulo
reivindicatorio (compuesto por 23 reivindicaciones), el cual reemplaza al documentos actualmente presentado y en el que se han realizado las modificaciones mencionadas
anteriormente.

I,

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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

SeæorSuperintendente,

thDLARTE
T.P. 53.215

El

e..

Superior ci
(!) rz e 2 erto.

1

t’
C C No 39.690.713 de Usaquen I

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I:

0

N

:?Iy

01R5

en donde:

uno de A y B es hidrOgeno y el otro tiene la fOrmula:

/\

zi w1

z2\9L (W2)t 1-A
3 W3

Z1 W1

Z2 0I (W2)t 1-B

Z3 W3

z__ -wl

’2cJl \

(W2)ti-c Z3%
z4Y2W

con la condiciOn de que uno de Z1 a Z3 en las fOrmulas 1-A 0 1-B y uno de Z1 a Z4 en la formula 1-C es carbono y estÆ enlazadoal resto de la molØcula; XesOOS;

R5 es H 0 alquil C1 -C6;
Uno de 1,, Z2 yZ3 en la fOrmula 1-A es independientemente S ylos otros CR2 0
S; en la fOrmula 1-13 las variables Z1, Z2 y Z3 son independientemente CR2, N,
0, S NH; en la fOrmula 1-C las variables Z1, Z2 y Z3 son independientemente CR2 o N;
Z4 es independientemente CR2 0 N;

135

Y1 y Y2 en la fOrmula 1-13 son independientemente N C; con la condiciOn de que si la porciOn del anillo aromÆtico es imidazol, la porción de anillo no aromÆticono puede contener un S adyacente al carbono de cabeza de puente, o Yi y Y2 en la fOrmula 1-C es C;

W1, W2 y W3 son independientemente CR4R4, S, SO, s02, 0 o N-Ri; con la condiciOn de quo no so puede formar ningUn enlace S-S, 0-0 a S-O para formar el sistema de anillo saturado;

t= 1 a 4;

R1 es H, aiquil C1 -C6, cicloalquilC5-C7, C=Oheteroaril, el cual es un anillo de 5 O 6 miembros que contiene 1 Ætomo de N y/o do S coma un heteroÆtomo, C=Oaril, C(=0)-alquilC1-C6, C(=0)cicloalquilC5-C6, aril-alquilC1-C6 sustituido opcionalmente con alcoxiC1-C6, heteroaril-aIquilC1-C6, donde el heteroaril es un anillo de 6 miembros quo tiene un Ætomode nitrOgeno;

R2 y R4 son independientemente hidrOgeno aIquiIC1-C6.

2. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 1, on donde uno de Z1 -Z3 en la
formula 1-A es CR2.

3. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 1, on donde uno de Z2 o Z3 on la
fOrmula 1-13 es N, 0 0 S.

4. Un compuesto segün cualquiera do las reivindicaciones 1, 2 y 3, en donde
al menos uno de W1, W2 y W3 es CR4R4.

5. Un compuesto sogUn la reivindicaciOn 4, en donde W1, W2 y W3 son
independientemente CR4R4.

6. Un compuesto sogUn cualquiora do las roivindicacionos 1 a 4, en donde
t=1-3 en la fOrmula 1-A.

136

7. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 3, en donde t=3 en la fOrmula 1-B.

8. Un compuesto segUn la reivindicaciOn I 0 7, en donde en la fOrmula 1-B al
menos dos de Z1, Z2, Z3, Y1 y Y2 son N.

9. Un compuesto segün la reivindicaciOn 8, en donde tres de Z1, Z2, Z3, Y1 y
V2 son N.

10. Un compuesto segün cualquiera de las reivindicaciones I y 7 a 9, en
donde en la fOrmula I -B dos de W1, W2 y W3 son independientemente CR4R4.

11. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 10, en donde R4 es H.

12. Un compuesto segUn cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 11, en
donde en la fOrmula uno de Y, y Y2 es C y el otro es N.

13. Un compuesto segUn cualquiera de las reivindicaciones I y 7 a 12, en
donde en la fOrmula 1-B dos de Z1, Z2 y Z3 son independientemente CR2.

14. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 1, en donde en la fOrmula I -C tres
de Z1 -Z4 son independientemente CR4 y el otro es C.

15. Un compuesto segun la reivindicaciOn 1 o 14, en donde en la fOrmula I -C
al menos uno de Z1 -Z4 es N.

16. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 15, en donde 1, es N.

17. Un compuesto segün la reivindicaciOn 15, en donde dos de Z1 -Z4 son N.

18. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 15, en donde tres de Z1 -Z4 son N.

137

19. Un compuesto que tiene la estructura:

1]

0
R5

donde A, B y R5 son definidas como en la reivindicaciOn 1.

20. Un compuesto seleccionado del grupo compuesto por:

Acido (5R,6Z)-6-[(5-benci1-4,5,6,74etrahid rotieno[3,2-c]piridi n-2-il)metilen]- 7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.O]Hept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sOdica 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[3.2.0]Hept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sOdica 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 sOdica del Æcido (5R,6Z)-6-{[5-(4-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)}metilen}-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]Hept-2-eno-carboxIlico.

Sal sOd ica del Æcido (5R),(6Z)-6-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2, 1 -c][1,4]tiazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.Ohept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sOdica 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-Dihidro-8H-imidazo[2, I -c]oxazin-2-
II metilen)7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilico.

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-Dihidro-4-H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxjljco.

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-7-Oxo-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1.5-a]piridin-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabjciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carboxiljco.
138

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-(7-Metil-6-OXO-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2a]pirazin-2-iImetiIefl)-7-OXO-4-tia-1 aza-bicicIo[3.2.o)hept-2-eflO-2-
carboxIlico.

Sal sOd ica del âcido (5R),(6Z)-6-(6,7-DihidrO-4H-PiraZOlO[5. I -c][I,4]tiazin-2-il metilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carbOxIliCO.
Sal sOdica 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 sOdica del Æcido(5R),(6Z)-7H-lmidazo[I,2-c]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia- 1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxulico.
Sal sOdica del Æcido (5R,6Z)-7-Oxo-6-[(4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5. 1-c][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-carboxulico.
Acido 6-(6,7-Dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-ilmetilen-7-oxo-4-tia-1 - azabiciclo[3.2.0] hept-2-eno-2-carboxulico.
Acido 6-(5-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-
tia-1 -aza-biciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxFlico.
Ester etilico del Æcido 2-(2-Carboxi-7-oxo-4-tia-I-aza-biciclo[3.2.0[hept-2-en-6-ilidenmetil)-6,7-dihid ro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-carboxIlico.
Acido 7-Oxo-6-(6, 7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-2-ilmetilen)-4-
tia-1-aza-biciclo[3.2.OJhept-2-eno-2-carboxulico.

Acido (5R),(6Z)-6-(7-Bencil-5,6,7,8-tetrahidroiniiciazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-t,a-1 -aza-biciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico.
Acido (5R,6Z)-7-oxo-6-{[5-piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-,5,6,7-tetra tetrahidrotieno[3,2.c]piridin-2-il)metilen}70x04tia1....azabicjclo[320]hept2 eno-2-carboxIjjco.

Acido (5R 6Z)-7-oxo-6-{[5-(piridin-3-iJcarbonhJ)4567tetrahidrotieno[3,2-
c]piridin-2-iI)]metiJen}7oxo4tja1azabjcicIo[32O]hept2eflo2carboxiIjco

Acido (5R,6Z)-7-oxo-6-{[5-fenhlacetjl).4,5,6,7-tetrahidrotieno[3.2. 0]piridin-2-ii)]metilen}-7-oxo-4-tia-I -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIl ico.

139

Sal sOdica del Æcido (5R),(6z)-6-(5,5-Dioxo-4,5,6,7-tetrahid ro-5X6-
pirazolo[5.1-c][1,4]tiazin-2ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabiCiClO[3.2.O]hePt-2-eflO-2-carboxilico.

Sal sódica del Æcido (5R),(6Z)-7-Oxo-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-
a]pirazin-2-ilmetilen)-4-tia-1 -aza-biciclo[3.2.0[hept-2-eno-carboxilico.
Sal sOdica del Æcido (5R)(6Z)-6-(5,5-Dimetil-4H- 1,6a-diazapentalen-2-
jlmetilen)-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-44ia-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.O]hept-2-eno-2-carboxIlico. Acido (5R),(6Z)-6-(5,6-Dihidro-8-H-imidazo[2, I -c][1,4]tiazin-3-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carboxIlico.
Sal sOdica del Æcido (5R)(6Z)-7-Oxo-6-(4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-2-ilmetilen)-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sOdica del Æcido (5R)(6Z)-6-(2,3-Dihidropirazolo[5, 1 -b]tiazol-6-
ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxFlico.
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)metilenjoxo-4-tia- 1 -azabiciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carboxIlico (mezcla de la sal sOdica de isOmeros E+Z)
Acido (5R,6Z)-6-(6,7-dihid ro-4H-pirazolo[5, 1 -d[l,4]oxazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-I -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxulico.

Sal sOdica del Æcido (5R)(6Z)-6-(6, 7-5H-Dihidropirazolo[5, I -b}oxazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carboxIlico.
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.

140

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

Seæor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

UHLkIN I LNL)LNC!4 DL NU’J5 kIfr 1 UM1_LCIJ

IIIIIIIIIIIIuIIIlIIIIIIIlIIiIIIIIIIIuIIlO

No. 04-108099- -00009-0000

2(/)’-99-22 16 9249 Dp 292(1 NULCr4LACIcN4 11)4[N(LYh Lvd 79 FASLNC(ONAL1
-L1 44-4 k’_SPULL RLCLJL -uius 11

Re: P1.-WYETH.-Sollcitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT gara "6-ALQUILIDEN-PENEMS BICfCLICOS COMO INHIBIDORES DE - LACTAMASAS".-Clase C07D 519/00.-ExDediente nmero 04-108.099.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 26 de
Junio de 2009.

2. Con el fin de responder a las objeciones de claridad y nivel inventivo expuestas
por el seæor Examinador en el Concepto TØcnico NO 705, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos tØcnicos y las siguientes modificaciones realizadas en el capItulo reivindicatorlo de la solicitud, por medio de lo cual no solo se superan dichas objeciones, sino que ademÆs se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

En el numeral 7 del Concepto TØcnico NO 705 el seæor Examinador afirma lo
sig u lente:

"Se aclara al solicitante que si b/en ha definido ahora mÆs claramente las estructuras quImicas de los mencionados sustituyentes, con respecto al anterior capItulo reivind/cator/o estud/ado aOn cont/nOan apareciendo en su respuesta los posibles significados de dicha variable sin I/rn/tar."

En respuesta a lo anterior me permito manifestar que el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capItulo reivindicatorio de la invenciOn:

En Ia reivindicación 1 se ha definido que:

- una de las variables entre Z1, Z2 y Z3 de la formula 1-A es S y las otras
son CR2 5;
- las variables Z1, Z2 y Z3 en la formula 1-5 son independientemente CR2, N,
0, 6 NH; y

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

- las variables Z1, Z2 y Z3 en la formula 1-C son independientemente CR2 o

N.

Lo anterior se encuentra debidamente sustentado, por ejemplo, en las pÆginas 14 a 23 de la descripción, en donde se definen los posibles significados de las variables que hacen parte de las formulas 1-A, 1-B y 1-C, y en donde adicionalmente se especifican las realizaciones preferidas para cada caso; y

La reivindicación 3 es ahora dependiente ünicamente de la reivindicación 1, y
se encuentra dirigida a definir que una de las variables Z2 y Z3 de la formula
1-B es N, 0 S, lo cual estÆ plenamente sustentado en la pÆgina 14 de la
descri pción.

Visto lo anterior, me permito manifestar que dicho nuevo capItulo reivindicatorio cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en ci artIculo 30 de la Decision 486 de 2000, toda vez que es ciaro, conciso y se encuentra enteramente sustentado en la descripción.

4. ANALISIS DEL NIVEL INVENTIVO

Ahora bien, el seæorExaminador ha objetado nuevamente el nivel inventivo de la presente solicitud basÆndose en lasenseæanzas del siguientedocumento:

Dl -+ WO 87/00525

En este sentido, el seæor Examinador argumenta que la iinica diferencia con el documento Dl es que la presente solicitud no requiere que los anillos fusionados de los sustituyentes R’ o R2 sean aromâticos, lo que sin embargo, de acuerdo con el seæor Examinador, no parece conceder un efecto tØcnico inesperado ya que a lo largo de todo el documento Dl se sugieren los anillos fusionados tal como se reivindican en la presente solicitud, de tal forma que serla lógico para una persona versada en la materia realizar una variante a estos sustituyentes donde no haya aromaticidad.

En vista de 10 anterior y con el Ænimo de demostrar el inequIvoco carâcter inventivo de la presente invención con respecto al documento Dl a continuación me permito presentar un anÆlisis comparativo entre las enseæanzasde dicha anterioridad y la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión.

2

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

4.1 Consideraciones resDecto all documento WO 87/00525 (Dl)

En tØrminos generales, el documento Dl enseæa compuestos qulmicos que
presentan la siguiente estructura quImica general:

R_C
S1/

0 CID 2H

en donde uno de R1 y R2 representa hidrógeno y el otro representa un grupo heteroaromÆtico bicIclico fusionado sustituido o no sustituido, el cual estØ enlazado al resto de la molØcula mediante un Ætomo decarbono, y donde cada anillo contiene entre 5 y 6 miembros. Por su parte, la variable R3 representa un âtomo de hidrógeno o un grupo orgânico.

De acuerdo con los autores del documento Dl, los compuestos antes mencionados presentan propiedades antibacteriales asI como propiedades inhibitorias de 3-lactamasa.

Con base en lo anterior, a continuación me permito presentar las siguientes consideraciones tØcnicas:

a) La presente solicitud se encuentra dirigida a proteger compuestos 6-aiquiliden-penems bicIclicos que presentan la siguiente estructura quImica
general:

0 D?Y

?N-OR

0

en donde uno de A y B es hidrógeno y el otro tiene la formula 1-A, 1-13 1-C:

ZI Wi
/\
Z2flj(W2)tZ3
W3
1-A

zl-Y----w1
/ I

Z2 I (W2)t
VV3

1-B

’tAI

_7___ ’s,1__VV1
’-2 11

101 (W2)t
2
’-4

1-C

3

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

b) Dichos novedosos compuestos se caracterizan por presentar
propiedades inhibitorias y antibacterianas de f3-lactamasa, tall como
el solicitante 10 ha demostrado en las pÆginas 26 a 33 de Ia descripciÆn, donde se establecen los protocolos experimentales utilizados para determinar Ia actividad biológica de dichos compuestos, asI como los resultados obtenidos;

c) A partir de lo planteado en el presente memorial, es claro que los
compuestos de la solicitud de patente en cuestión se diferencian de aquellos divulgados en el documento Dl porque en dicha anterioridad se enseæan compuestos que comprenden un grupo heteroaromÆtico bicIclico fusionado conformado por dos anillos aromÆticos, mientras que los compuestos de la presente invención se caracterizan por presentar un grupo heteroarilo bicIclico fusionado, en donde ünicamente uno de dichos anillos es aromÆtico;

d) Adicionalmente, es de gran importancia aclarar que Ia persona
medianamente versada en la materia tØcnica en cuestión NO encuentra en el documento Dl alguna indicación tØcnica que le sugiera que luego de realizar las modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos revelados en Ia presente invención a partir de aquellos enseæados en Dl, dichos novedosos compuestos se caractericen por presentar una actividad biológica efectiva como inhibidores de 3-lactamasa.

En este sentido, me permito seæalarante ese Despacho que si bien para Ia persona con conocimientos tØcnicos medios en la materia es conocida Ia estructura quImica general de los compuestos 6-alquiliden-penems, dicha persona tambiØn reconoce que de ninguna manera resulta posible predecir cuÆles de los compuestos que presentan dicha estructura quImica general actüan como inhibidores efectivos de f3-lactamasa. AsI, por ejemplo, en las pÆginas1 a 3 de la descripción de Ia presente invención claramente se destaca que como parte del estado de Ia tØcnica anterior son conocidos numerosos compuestos inhibidores de 3-lactamasa, pero que no todos ellos resultan ser efectivos contra todos los tipos de infecciones bacteriales.

Asimismo, se debe considerar que si bien en Qulmica FarmacØutica es conocido que existen una serie de estrategias generales de sIntesis quImica que eventualmente pueden permitir Ia manipulación de la actividad

FAI

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

farmacológica de un determinado compuesto activo o la obtención de nuevos compuestos derivados, el empleo de una tØcnica en particular es producto de un trabajo de laboratorio que significa un desarrollo especIfico para realizar dicha modificación, sin que ni siquiera ello implique o asegure la efectiva o râpida obtención del producto deseado.

A este respecto, por ejemplo, considero que es bien sabido por una persona versada en la materia que un cambio en la estructura quImica de un compuesto puede o no resultar beneficiosa para la actividad biológica de dicho compuesto, y que incluso cualquier cambio en la estructura de una molØcula puede dar origen a una estructura con propiedades totalmente distintas a las que presente la molØcula sin modificar.

Por lo tanto, considero conveniente insistir una vez mÆs en el hecho
de que no existe enseæanza alguna dentro del documento Dl que permita suponer o asegurar que luego de realizar los cambios estructurales necesarios para alcanzar los compuestos revelados en
Ia presente invención, las molØculas obtenidas actüen como inhibidores efectivos de 3-lactamasa.

e) Finalmente, con respecto al argumento del seior Examinador segiTh el cual:

ya que Dl a /0 largo de todo el documento sugiere los anilos fusionados
tal cual como se reivindican en la solicitud "dos an/I/os fusionados de 5-6 miembros" y no necesariamente aromÆticos, de tal forma que serIa log/co para una persona versada en la materia realizar una variante a estos sustituyentes donde no haya aromaticidad.

Atentamente me permito aclarar que en la pâgina 4 del documento Dl claramente se establece que la expresión "grupo heteroaromÆtico b/dc//co fusionado" hace referencia a un grupo que comprende dos anillos aromâticos fusionados, donde al menos uno de ellos comprende un heteroÆtomo, asI como al menos uno de ellos contiene un âtomo de carbono mediante el cual el grupo heteroaromtico bicIclico fusionado se enlaza al resto de la molØcula.

Asimismo me permito aclarar que en la pâgina 5 del documento Dl claramente se establece lo siguiente:

5

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

"El mÆximo nOmeroposible de cada tipo de heteroÆtomoy las otras posibles combinaciones de dos o mÆs heteroÆtomos diferentes es indicada por la estructura del anillo y por el requerimiento de aromaticidad, /0 que serÆ claro para el quImico ";

asI como tamblØn que:

"El grupo heteroaromÆtico puede contener un Ætomo de nitrógeno como cabeza de puente en la fusion de anfflo sin perder su aromatic/dad".

De 10 anterior es absolutamente claro que, -contrario a 10 afirmado por el seæor Examinador en su Concepto TØcnico-, en el documento Dl no se enseæan y tampoco se sugieren compuestos derivados de 6-alquiliden-penems que comprendan un grupo heteroarilo bicIclico fusionado en el que alguno de los anillos sea aromÆticoy el otro no.
Por lo tanto, atentamente me permito solicitar al seæorExaminador
la reconsideración de sus objeciones a Øste respecto, toda vez que
de ninguna manera se encuentran sustentadas en las enseæanzas del documento Dl.

En vista de lo planteado previamente, me permito manifestar ante ese Despacho
que la materia tØcnica revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequIvoco carØcter inventivo con respecto a las enseæanzas del documento Dl, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artIculo 18 de la Decision 486 de 2000.

5. CONCLUSION

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capItulo reivindicatorio de
la presente invención, asI como teniendo en cuenta los argumentos tØcnicos presentados para demostrar ci inequIvoco carØcter inventivo de la solicitud de patente en cuestión frente a las enseæanzasdel documento Dl, es completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el seæor Examinadoren el Concepto TØcnico NO 705, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

6. Anexo al presente memorial me permito presentar una copia del nuevo capItulo reivindicatorio (compuesto por 23 reivindicaciones), el cual reemplaza al documentos actualmente presentado y en el que se han realizado las modificaciones mencionadas anteriormente.

(5

JOSE LLOREDA CAMACHO & co.

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

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

Seæor Superintendente,

El

3o,D:IL13

prcfr’ ZJ 3 -.J

fr Superi3r c - -:t’
Ct’ 8:’2 erto
. ’.t 1t

-

II(CIA

LLJ
LLOREDA RICAURTE .

- C.CJ0. 39.690.713 de UsaquØn

A UA-4AL LLOREDA?ITE CA
T.P. 53.215

F

/
 1

7

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto do fOrmula I:

R5

en donde:

uno de A y B es hidrOgeno y el otro tiene la fOrmula:

w1

/\ - z2\9L (W2)t 1-A
3 3

ZIWI

Z20 I (W2)t 1-B

"Zc’2W3

101 (w2)t i-c
Z4

z- -,Y2,W3

con la condiciOn de que uno de Z1 a Z3 en las fOrmulas 1-A O 1-13 y uno de Zi a Z4 en la fOrmula 1-C es carbono y estÆenlazado al resto de la molØcula; XesOOS;
R5 es H 0 alquil C1-C6;
Uno de Z1, Z2 y Z3 en la fOrmula 1-A es independientemente S y los otros CR2 0
S; en la fOrmula 1-13 las variables Z1, Z2 y Z3 son independientemente CR2, N,
o, s o NH; en la fOrmula 1-C las variables Z1, Z2 y Z3 son independientemente
CR2 o N;
Z4 es independientemente CR2 6 N;

135

1)

Y1 y Y2 en la fOrmula 1-13 son independientemente N C; con la condiciOn de 4’ que si la porciOn del anillo aromÆtico es imidazol, la porciOn de anillo no aromÆticono puede contener un S adyacente al carbono de cabeza de puente,
o Y1 y Y2 en la fOrmula 1-C es C;

W1, W2 y W3 son independientemente o N-Ri; con la condiciOn de que no se puede formar ningUn enlace S-S, 0-0 o S-O para
formar el sistema de anillo saturado;

t= I a 4;

R1 es H, alquil C1 -C6, cicloalquilC5-C7, C=Oheteroaril, el cual es un anillo de 5 O 6 miembros que contiene 1 Ætomo de N y/o de S como un heteroÆtomo, COaril, C(=O)-aIquiIC1-C6, C(=O)cicloalquilC5-C6, aril-aIquiIC1-C6 sustituido opcionalmente con alcoxiC1-C6, heteroaril-alquilC1-C6, donde el heteroaril es un anillo de 6 miembros que tiene un Ætomo de nitrOgeno;

R2 y R4 son independientemente hidrOgeno 0 alquilC1-C6.

2. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 1, en donde uno de Z1 -Z3 en la
fOrmula 1-A es CR2.

3. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 1, en donde uno de Z2 o Z3 en la
formula 1-13 es N, 0 0 S.

4. Un compuesto segun cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en donde
al menos uno de W1, W2 y W3 es CR4R4.

5. Un compuesto segün la reivindicaciOn 4, en donde W1, W2 y W3 son
independientemente CR4R4.

6. Un compuesto segUn cualquiera de las reivindicaciones I a 4, en donde
t=1-3 en la fOrmula 1-A.

136

7. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 3, en donde t=3 en la fOrmula 1-B.

8. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 1 0 7, en donde en la fOrmula 1-B al
menos dos de Z1, Z2, Z3, Y, y Y2 son N.

9. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 8, en donde tres de Z1, Z2, Z3, Y1 y

Y2 son N.

10. Un compuesto segUn cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 9, en
donde en la fOrmula 1-B dos de W1, W2 y W3 son independientemente CR4R4.

11. Un compuesto segUn Ia reivindicaciOn 10, en donde R4 es H.

12. Un compuesto segün cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 11, en
donde en la fOrmula uno de Y1 y Y2 es C y el otro es N.

13. Un compuesto segUn cualquiera de las reivindicaciones I y 7 a 12, en
donde en la fOrmula 1-B dos de Z1, Z2 y Z3 son independientemente CR2.

14. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 1, en donde en la fOrmula 1-C tres
de Z1 -Z4 son independientemente CR4 y el otro es C.

15. Un compuesto segun la reivindicaciOn 1 o 14, en donde en la fOrmula 1-C
al menos uno de Z1 -Z4 es N.

16. Un compuesto segUn la reivindicación 15, en donde Z1 es N. -

17. Un compuesto segün la reivindicaciOn 15, en donde dos de Z1 -Z4 son N.

18. Un compuesto segUn la reivindicaciOn 15, en donde ties de Z1 -Z.4 son N.

137

19. Un compuesto que tiene Ia estructura:

0
R5

donde A, B y R5 son definidas como en la reivindicaciOn 1.

20. Un compuesto seleccionado del grupo compuesto por:

Acido (5R,6Z)-6-[(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-iI)metilen]- 7-oxo-4-tia- 1 -azabiciclo[3.2.O]Hept-2-eno-2-carboxulico.

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[3.2.0]Hept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sódica del Æcido (5R),(6Z)-7-Oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetilen)-4-tia-azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilico.

Sal sOdica del Æcido (5R,6Z)-6-{[5-(4-metoxibencil)-4,5,6, 7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)]metilen}-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]Hept-2-eno-carboxilico.

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2, I -c][1,4]tiazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.Ohept-2-eno-2-carboxil ico.

Sal sOdica 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.O]hept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[2, 1 -c]oxazin-2-ilmetilen)7-oxo-4-tia-I -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-Dihidro-.4-H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-I -azabiciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-7-Oxo-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1.5-a]piridin-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico.
138

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-(7-Metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -aza-biciclo[3.2.o)hept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5. I -c][1,4]tiazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-I-azabiciclo[3.2.O]hept-2-eflo-2-CarboXiliCO.

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-7-Oxo-6-(4H-5-tia-I,6a-diazapentalen-2-ilmetilen)-4-tia- 1 -azabiciclo[3.2.O] hept-2-eno-2-carboxIlico.

Sal sôdica del Æcido (5R),(6Z)-7H-lmidazo[1,2-c]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-I -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxulico.

Sal sOdica del Æcido (5R,6Z)-7-Oxo-6-[(4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5. 1-d[l,4]oxazin-2-il)metilen]-4-tia-1-azabiciclo[3.2.O]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-ilmetilen-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]piridin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-
tia-1-aza-biciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carboxulico.

Ester etilico del Æcido 2-(2-Carboxi-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.O[hept-2-en-6-ilidenmetil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-carboxIlico.

Acido 7-Oxo-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-2-ilmetilen)-4-
tia-1 -aza-biciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilico.

Acido (5R),(6Z)-6-(7-Benci1-5,6,7,8-tetrahid roimidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carboxIlico.

Acido (5R,6Z)-7-oxo-6-{[5-piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2.c]piridin-2-il)metilen}-7-oxo-4-tia-1--azabiciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carboxIlico.

Acido (5R,6Z)-7-oxo-6-{[5-(piridin-3-ilcarbonil)-4,5,6, 7-tetrahidrotieno[3,2-
c]piridin-2-il)]metilen}-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilico. Acido (5R,6Z)-7-oxo-6-{[5-fenilacetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3.2.O]piridin-2-ii)]metilen}-7-oxo-4-tia-I -azabiciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carboxil ico.

139

Sal sódica 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-I,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 âcido (5R),(6Z)-6-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-2-
ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilico.
Sal sOdica del Æcido (5R)(6Z)6-(4,5-Dihid ro-6-tia-1,7a-diazainden-2-
ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]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.O]hept-2-eflO-2-CarbOXIliCO.

Acido (5R),(6Z)-6-(5,6-Dihidro-8-H-imidazo[2, I -c][I,4]tiazin-3-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-I -azabiciclo[3.2.0] hept-2-eno-2-carboxulico.
Sal sOdica del Æcido (5R)(6Z)-7-Oxo-6-(4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-2-
ilmetilen)-4-tia- 1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxIlico.
Sal sOd ica del Æcido (5R)(6Z)-6-(2,3-Dihidropirazolo[5, I -b]tiazol-6-
il metilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.O]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[3.2.0]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-1 -azabiciclo[3.2.O]hept-2-eno-2-carboxIliCO (mezcla de la sal sódica de isOmeros E+Z)
Acido (5R,6Z)-6-(6,7-d i hidro-4H-pirazolo[5, I -c][1,4]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-Dihidropirazolo[5, 1 -b]oxazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carbOXIliCO.
Sal disOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-[5-(3-carboxipropionil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [I,5-a]pirazin-2-ilmetilen]-7-oxo-4-tia-1 -azabiciclo[3.2.O]hept-

2-eno-carboxIlico.

140

fm

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-carboxIl ico.

Sal sOdica del Æcido (5R),(6Z)-6-[5-(2-metoxiacetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1, 5-a]pirazin-2-ilmetilen]7-oxo-4-tia-I -azabiciclo[3.2.0]hept-2-eno-carboxilico. y,

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.

21. Una composiciOn 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 20, o una sal farmacØuticamente aceptable de lo mismo.

22. Una composiciOn segUn la reivindicaciOn 21, que ademÆs comprende un antibiOtico betalactam.

23. Un proceso para preparar un compuesto de la fOrmula I segün la reivindicación 1, que comprende someter a eliminaciOn reductora un compuesto de la fOrmula II,

P Br
A’

0
If

en donde A’ es A o B segün se define arriba, X es 0 0 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 remoción del grupo protector, para dar un compuesto de la fOrmula I, en donde R5 es hidrOgeno; y si se desea convertir a una sal farmacØuticamente aceptable o a un ester, en donde R5 es alquil C1 -C6, cicloalquil C5-C6 o CHR3000aIquiIC1-C6.

141

WO 87/00525 PCT/GB86/00428

- 5-

The fused bicyclic hetero-aromatic group may contain
one or more hetero-atoms selected from nitrogen, oxygen
and sulphur atoms. Provided that at least one hetero-atom is present in at least one of the rings
5 (which may be a 5-meinbered ring or a 6 -membered ring),
it is not necessary for both rings to contain a hetero-atom: one ring may contain no hetero-atoms or
both rings may each contain one or more hetero:atoms depending on the type of hetero-atoms. Also, the ring
10 through which the hetero-aromatic group is bonded to
the remainder of the molecule should contain at least
one non-bridgehead carbon atom for attachment of the
bond.

The maximum possible number of each type of hetero-atom
15 and the various possible combinations of two or more
different hetero-atoms is dictated by the ring
structure and the requirement for aromaticity and will
be apparent to the chemist.

The hetero-aromatic group may contain one bridgehead
20 nitrogen atom at the ring fusion without losing its
aromaticity (see, for example, M.J. Cook at al, ’Aromaticity of heterocycles’, Advances in heterocyclic chemistry, Academic Press, 1974, 17, 255ff.).

Also, a substituent in at least one of the rings, in
25 particular an sp2-hydridized substituent, for example
an oxo-substituent, may contribute to the aromaticity
of the hetero-aromatic group (see, for example, A.R. Katritzky and J.M. Lagowski, ’Protopic tautomerism of heteroaromatic compounds’, Advances in heterocyclic
30 chemistry, Academic Press, 1963, 1, 311, 339; 2, 1, 27;
Supplement 1). In some cases, for example in certain bicyclic ring systems in which a 6 -membered ring
contains an oxygen atom, a sulphur atom or a

305

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04108099
Clasificación Internacional (IPC): C07D 519/00 Concepto TØcnico No. 3582

Patente de lnvenciôn

Via Nacional

Via PCT (fase nacional)

No. Sot. Internacional
Fecha de Presentación Internal

Patente de Modelo de Utilidad El

Cap.I fl Cap. II

PCl/US03/1 3428
30/04/03

(17

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artIculo 48 de la DecisiOn 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

DescripciOn Folios: 41 a 175

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

Folios 281 a 288 modificadas 2d examen de fondo.
Folios 297 a 303 modificadas 3er examen de fondo.

Rta. del Solicitante: Folios: 238 a 243

Folios 274 a 279 respuesta al 2d0 examen de fondo
Folios 297 a 295 respuesta at 3e’ examen de fondo.

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

2. Objeto de la invención

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

Para solucionar este problema tØcnico la solicitud en estudio proporciona compuestos 6-aiquilden biciclicos que actüan como inhibidores de 13-lactamasa de ampllo espectro.

GlasificaciOn 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 mÆs relevantes:

NO Documento TItulo Fecha de

I publicación*

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

I

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante afirma que ha cambiado su capitulo reivindicatorio.

Se observa que el capitulo reivindicatorio no ha sido restringido de tal manera que se aprecien diferencias relevantes e inequivocas en comparacion con el estado de la tØcnica, asI como tampoco con la respuesta precedente en donde solamente se
definen mÆs claramente las estructuras qulmicaspero sin limitar.

Dice el solicitante que sus novedosos compuestos demuestran en las
paginas 26 a 33 de la descripciôn su actividad biolOgica.

Se aclara al solicitante que dicha actividad biolOgica no resulta relevante comparada contra la anterioridad ya que segün lo analizado en el aparte de nivel

inventivo, tanto solicitud como anterioridad tienen propiedades inhibitorias 13- - lactamasas equivalentes ya que no muestran ninguna superioridad contra E Coli
que es el microorganismo para el cual tanto el fÆrmacode la solicitud (4 pg/mI en conjunto con piperacilina) como el de la anterioridad (5 pg/mI en conjunto con amoxicilina) tiene mayor capacidad inhibitoria minima.

Para la solicitud: Ej 1(2 y 18), ej 2 (2 y 16), ej 3 (2), ej 4 (2 y 18), ej 7(2 y 4), ej 8(2),ej9(2y1),ej10(1,32y16),ej11(2y4),ej12(2y4),ej13(1y0.5),ej
14 (1, 32, 64), ej 15(2, 16y8)
Para la anterioridad: ej 6b y 7b = 2

ObservÆndose que incluso en algunos ejemplos esta actividad supera la concentración inhibitoria minima de los ejemplos mostrados para la anterioridad, Io cual indica claramente que Si COfl algunas excepciones fuese equivalente tampoco podrIa decirse que es superior.

Dice el solicitante que es claro que los compuestos de la solicitud se diferencian de aquellos divulgados en Dl porque en dicha anterioridad se enseæan compuestos que comprenden un grupo heteroaromÆtico bicIclico fusionado conformado por dos anillos aromÆticos, mientras que los compuestos de la invenciOn se caracterizan por presentar un grupo

307

I)

heteroarilo bicIclico fusionado en donde Unicamente uno de dichos anillos es aromÆtico.

No puede comprobarse que dicha diferencia sea inequivoca para poder asumir sin temor a equivocarse que realmente hay una diferencia notoria con respecto a Dl, sin embargo el anÆlisis de nivel inventivo se ha realizado como si realmente hubiese una diferencia en cuanto a que en todos los casos, la solicitud tuviera dos anillos aromÆticos, lo cual no hace que la solicitud tenga nivel inventivo ya que como se explico su actividad no muestra superioridad alguna.

Dice el solicitante que la persona medianamente versada en la materia tØcnica no encuentra en Dl indicaciones que le sugieran que luego de realizar las modificaciones estructurales reveladas en la presente invención a partir de Dl, dichos novedosos compuestos presentaran actividad biolOgica como inhibidores de 1-Iactamasa. Si bien en Qulmica farmacØutica es conocido que existen una serie de estrategias generales de sintesis qulmica que pueden permitir la manipulaciôn de la actividad farmacologica de un determinado compuesto activo o Ia obtenciôn de nuevos compuestos derivados, el empleo de una tØcnica en particular es producto de un trabajo
de laboratorio que significa un desarrollo especIfico para realizar dicha modificaciOn. A este respecto es bien sabido por una persona versada en la materia que un cambio en la estructura qulmica puede o no resultar beneficiosa para la actividad de dicho compuesto.

Tal como 10 asume el solicitante, para el experto en Ia materia es un trabajo rutinario de Iaboratorio utilizar una serie de estrategias generales de smntesis qulmica para manipular la actividad biologica de los compuestos, mÆs aUn cuando entre los compuestos reivindicados y la anterioridad, no existen diferencias relevantes en cuanto a sus estructuras quImicas, mÆs que un parÆmetro de aromaticidad en un anillo que podrIa o no podrIa prevalecer y que no implica una variación de actividad biologica inesperada o superior.

Dice el solicitante que en la pÆgina 4 de Dl se establece que la expresiOn "grupo heteroaromÆtico biciclico fusionado" hace referencia a un grupo que comprende dos anillos aromÆticosfusionados, y en la pÆgina 5 dice que el mÆximo nümero posible de cada tipo de heteroÆtomo y las otras posibles combinaciones de dos o mÆs heteroÆtomos diferentes esindicada por la estructura del anillo y por el requerimiento de aromaticidad, ademÆs, el grupo heteroaromÆtico puede contener un Ætomo de Nitrogeno como cabeza de puente en la fusion de anillo sin perder su aromaticidad. Por lo tanto es claro que en Dl no se enseæano sugieren compuestos que comprendan un grupo donde un anillo sea aromÆticoy otro no.

Se asume en el anâlisis de nivel inventivo que la diferencia es la indicada por el solicitante: "en la solicitud un grupo puede ser aromÆticoy otro no"; pero esta diferencia es un caso claro de isosterismo que cualquier experto en la materia conoce lo cual no le da nivel inventivo a la solicitud, ya que no hay actividad biologica superior que logre la diferencia contra la anterioridad encontrada.

5. AnÆlisis de patentabilidad(artIculo 14 0486)

Nivel inventivo (artIculo18 D486)

Reivindicaciones 1 - 20: Compuesto de formula (I).

308

I

Dicho compuesto se ye afectado por el siguiente documento del Estado de la TØcnica:

Dl enseæa (ver folio 224) compuestos de formula (I) y sus sales farmacØuticamente aceptables y esteres hidrolizables in vivo, los cuales tienen propiedades in hibitorias 13-lactamasas y antibacteriales.

SOLICITUD ANTERIORIDAD (D1) Comparación

A RI

0 R5 (I)

IGUAL
H R3 H IGUAL
H H IGUAL
R1 PARCIALMENTE

Ya que en Dl en varias partes
H, grupo heteroarilo biciclico H, grupo heteroarilo menciona dos anillos fusionados de 5-

B fusionado sustituido R2

bicIclico fusionado o 6 miembros con heteroªtomos tal cual
opcionalmente sustituido opcionamente como en la solicitud. Aunque en la

pagina 5 de la anterioridad indica que Ia_aromaticidad_es_reguerimiento.

H R3 H IGUAL

La tinica diferencia con D1 es que esta solicitud no requiere que uno de los
anillos fusionados de los sustituyentes R1 o R2 sea aromªtico pero esta diferencia no parece conceder un efecto tØcnico inesperado.

No puede determinarse un efecto tØcnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada ya que tanto solicitud como anterioridad tienen propiedades inhibitorias 13-lactamasas, cuyas actividades no muestran comparativamente ninguna superioridad contra E CoD que es el microorganismo para el cual tanto el fÆrmaco de la solicitud (4 pg/mI en conjunto con piperacilina) como el de la anterioridad (5 pg/mI en conjunto con amoxicilina) tiene mayor capacidad inhibitoria minima.

Para la solicitud: Ej 1(2 y 18), ej 2 (2 y 16), ej 3(2), ej 4(2 y 18), ej 7 (2 y 4), ej 8(2), ej 9(2 y 1), ej 10(1, 32 y 16), ej 11 (2 y4), ej 12 (2 y4), ej 13 (1 y 0.5), ej 14(1,32,64), ej 15(2, 16 y8)
Para la anterioridad: ej 6b y 7b = 2

Por lo tanto el problema tØcnico objetivo fundamental de la invenciôn podria redefinirse en: "como lograr compuestos inhibidores de 13 - lactamasas, antibacteriales alternativos a lo previamente conocidos".

De la misma forma no tiene nivel inventivo el proceso (23) reivindicado, ya que comprende someter un intermediario penem a eliminaciOn reductora tal como sucede en la anterioridad (ver folio 232- 233 de la anterioridad reiv 6); tampoco tendria nivel inventivo la composición reivindicada (21 - 22) ya que el

compuesto que la caracteriza no lo tiene (folio 233 D1 reiv 7 y 8).