

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-37941- -7	FECHA: 2014-09-29 09:46:36
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 12
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 13-37941- -7
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 519
 Oficio: 12619
 Folios: 12

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/US2011/046957				
Fecha de Presentación Internacional	08/08/2011				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado 13-037941-00000-0000	25/febrero/2013
Reivindicaciones:	Radicado 13-037941-00000-0000	25/febrero/2013
	Radicado 13-037941-00002-0000	07/mayo/2013
Oposiciones	Radicado 13-037941-00003-0000	27/agosto/2013 Lafrancol
Respuesta del solicitante	Radicado 13-037941-00006-0000	04/septiembre/2013
Prioridades:	US 61/372,296	10/agosto/2010
	US 61/488,655	20/mayo/2011

2. Análisis de la Prioridades

Se acepta la reivindicación de las prioridades porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de las prioridades reivindicadas.

3. Objeto de la invención

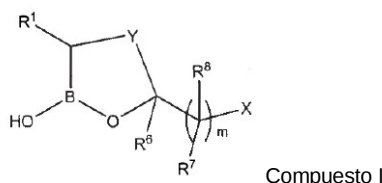
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta

la tasa pagada por la solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 54 del capítulo reivindicatorio radicado bajo N° 13-037941-00002-0000.

Título de la solicitud: “DERIVADOS ESTER DE ÁCIDO BORÓNICO CÍCLICO Y SUS USOS TERAPÉUTICOS”

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar nuevos inhibidores de la β -lactamasa clase D.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, las composiciones y kits de partes que comprenden las composiciones de un compuesto de fórmula (I) y un antibiótico de beta-lactama.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07F 5/02, A61K 31/69 (2006.01) y A61P 31/04.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 no son claras porque la expresión empleada en ellas “opcionalmente” haciendo referencia a una característica esencial es imprecisa, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

La reivindicación 1 no es clara porque la expresión empleada en ellas “geminal” haciendo referencia a una característica esencial es imprecisa, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituir el término por los sustituyentes que están unidos al mismo átomo sobre el radical R^7 .

La reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones de “arilo”, “heteroarilo”, “carbocíclico” y “heterocíclico” son géneros funcionales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Las reivindicaciones 29 a 31 no es clara porque la utilización de las expresiones “medicamento adicional”, “agente antibacteriano”, “agente antibacteriano de una β -lactamasa”, “un agente antifúngico” “agente antiviral”, “un agente anti-inflamatorio” y “agente anti-alérgico” refiriéndose a los elementos constituyentes de una composición no son limitativas y son imprecisas puesto que definen los componentes en términos de su función, lo cual no es admisible puesto que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Por lo que se hace indispensable que el solicitante indique la denominación común de los principios activos que cumplen con la condiciones de “medicamento adicional”, “agente antibacteriano”, “un inhibidor de la β -lactamasa”, “un agente antifúngico” “agente antiviral”, “un agente anti-inflamatorio” y “agente anti-alérgico”, que tengan sustento en el capítulo descriptivo inicial de la solicitud.

Las reivindicaciones 36 a 51 no son claras ni concisas porque las características esenciales de una invención por combinación o kits de partes son: las composiciones farmacéuticas que conforman cada unidad funcional del kit de partes y la proporción entre las composiciones farmacéuticas que conforman cada unidad funcional del kit de partes. Se requiere a la solicitante para que en las reivindicaciones que hacen referencia a un producto tipo kit de partes se encabecen como “kit de partes” y se sugiere a la solicitante incluir en la reivindicación 36 todas las características técnicas esenciales necesaria para definir el kit de partes reclamado de la manera mencionada.

Las reivindicaciones 28 a 51 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las combinaciones reclamadas muchas no están ejemplificadas dentro del capítulo descriptivo y no se pueden derivar su actividad biológica a partir de los ejemplos proporcionados por la solicitud, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de las combinaciones que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentadas. El siguiente cuadro ejemplifica la afirmación anterior y presenta las combinaciones que se encuentran soportadas en la descripción.

Componentes de acuerdo con la reivindicación 28 de la solicitud		Activos soportados en la descripción
Componente 1	Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 en forma sólida,	Ejemplos 3, 4, 5, 6, 7, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65 y 66.
Componente 2	Un agente antibacteriano en forma sólida (reivindicación 36), en donde el agente antibacteriano es una β -lactama (reivindicación 37), en donde la β -lactama se selecciona de: Amoxicilina, Ampicilina (Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, Carbenicilina (Carindacilina), Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecilnam (Pivmecilnam), Sulbenicilina, Benzylpenicilina (G), Clometocilina, Benzatina bencilpenicilina, Procaina bencilpenicilina, Azidocilina, Penamecilina, fenoximetilpenicilina (V), Propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, feneticilina, Cloxacilina (Dicloxacilina, Flucloxacilina), Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem , Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolina, Cefacetrilo, Cefadroxilo, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, Cefaclor, Cefamandol, Cefminox, Cefonicida, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina, Cefotetan, Cefmetazol, Loracarbef, Cefixima, Ceftacidima , Ceftriaxona, Cefcapene, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoreno, Cefetamet, Cefmenoxima, Cefodicima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, Cefibuteno, Ceftioleño, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepima, Cefozoprano, Cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, Ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Cefitofur, Cefovecina, Aztreonam , Tigemonam , Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, o RWJ-333442. (reivindicación 38),	Ceftacidima Biapenem Aztreonam Tigemonam

Las reivindicación 52 a 52 no son claras ni concisas porque un procedimiento para la fabricación de una composición farmacéutica se refiere a una serie de etapas ordenadas que indican la totalidad de condiciones necesarias para llevar a cabo la actividad de una manera lógica y secuencial permitiendo a una persona del oficio normalmente versada en la materia a derivar directamente y sin ambigüedad a partir de la divulgación el procedimiento y de esta manera el producto a obtener. Asimismo este Despacho aclarar que se entiende que esta reivindicación corresponde al procedimiento de reconstitución de cada unidad funcional del kit de partes, lo cual no tiene sustento en la descripción dado que no se evidencia en el capítulo descriptivo de la solicitud que se haya elaborado un kit de partes y más aún que haya reconstituido un producto con estas características por lo cual se sugiere excluir este

tipo de reivindicación.

5. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Lafrancol.

Asimismo la opositora señala que algunas de las reivindicaciones reclaman métodos de tratamiento y considera que no cumplen con el requisito de aplicación industrial. Por lo que solicita se declare fundada la oposición presentada.

La opositora manifiesta que *“(…) las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a compuestos antimicrobianos, los cuales son derivados del éster de ácido borónico y puede estar combinados con sustancias como imipenen, cefexima, entre muchas otras, útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas”* son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica, por lo que manifiesta que carecen de los requisitos de novedad y nivel inventivo. Igualmente, indica que la solicitud pretende obtener patente de composiciones farmacéuticas que involucran agentes terapéuticos como imipenen, cefexima, entre muchas otros señalando que no puede la solicitante pretender beneficios patentarios sobre formulaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico manifestando que en documentos como “The Index Merck” se evidencia que el principio activo imipenen, cefexima se encuentra bajo conocimiento público desde un tiempo considerable y señala que el principio activo Imipenen posee beneficios patentarios bajo los documentos BE 848545, US 4194047 y US 4260543 y la Cefexima obtuvo derechos patentarios bajo los documentos EP 30630 y US 4409214.

A continuación afirma que la solicitud pretende reivindicar combinaciones, las cuales no se consideran invenciones porque “la mezcla (combinaciones) de productos (moléculas) conocidas y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios.

Por último la opositora manifestar que la solicitud carece de los requisitos de Novedad y Nivel inventivo, fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, si se tiene cuenta la materia revelada en documentos como:

El opositor solicita tener como prueba los siguientes documentos: “Synthesis and evaluation of α -amino cyclic boronates as inhibitors of HCV NS3 protease”, WO 2009/046098, “Diastereoselectivity in the borane methyl sulfide promoted hydroboration of α -alkoxy- β,γ -unsaturated esters. Documentation of an alkoxy-directed hydroboration reaction” y “Novel macrocyclic HCV NS3 protease inhibitors derived from α -amino cyclic boronates”

Documento	Título	Fecha de publicación*
Fifteenth Edición 2013 Página 338-339 y 914	Index Merck “An encyclopedia of chemical, drugs and biologicals.	2013

Respuestas de la Solicitante

En primer lugar con respecto a los argumentos de la sociedad opositora Lafrancol la solicitante afirma *“(…) el Opositor claramente realiza una interpretación errónea del objeto de la presente solicitud, y este hecho, sumado a su desconocimiento de la legislación y la práctica en materia de patentes, lo lleva a presentar objeciones que carecen completamente de fundamento”*.

Asimismo la solicitante manifiesta que *“(…) el Opositor señala que la solicitud se centra en ‘composiciones y combinaciones farmacéuticas’ cuando claramente el*

objeto principal de la invención son compuestos derivados de éster de ácido borónico cíclicos de la fórmula (I) , tal como lo muestra la reivindicación 1 de la solicitud en estudio, y como se discutió en el numeral anterior de este mismo memorial... el Opositor falla en presentar pruebas que sustenten la supuesta falta de novedad de la invención, toda vez que dicho Opositor no se refiere a ningún documento que revele de manera específica los compuestos derivados de éster de ácido borónico cíclicos de la fórmula (I), y mucho menos con exactamente las características estructurales y estereoquímicas presentes en los compuestos reclamados por la presente solicitud”.

A continuación la solicitante argumenta “(...) el Opositor parece ignorar el hecho que la invención no se relaciona de ninguna manera con los mencionados compuestos antibacterianos (como el Imipenem o Cefexima) sino a compuestos derivados de éster de ácido borónico cíclicos, útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas, y a composiciones farmacéuticas que los contienen, y que pueden comprender también un medicamento adicional”.

*Por su parte frente a los argumentos de la opositora según los cuales la materia reclamada carece de Novedad frente a las enseñanzas de los cuatro documentos citados por la sociedad opositora afirma “(...) que ninguno de los documento D1, D2 o D3 revela o sugiere compuestos como los de la reivindicación 1, en donde X se seleccione de un grupo que consiste en CO_2R^{12} e isómeros del ácido carboxílico. En consecuencia a luz **(sic)** de los documentos mencionados no es posible desvirtuar la novedad de los compuestos de la presente solicitud.” Por otra parte la solicitante afirma sobre el documento D4 que “(...) fue publicado el 10 de Agosto de 2010 y que solicitud goza de la fecha de prioridad de Agosto 10 de 2010, en este sentido el documento D4 no puede ser tenido en cuenta para el análisis de patentabilidad y no corresponde al estado de la técnica. Incluso si éste documento fuera incluido en el examen de patentabilidad éste no afectaría la novedad de la presente invención teniendo en cuenta los mismos argumentos mencionados para los documentos D1, D2 y D3”.*

Finalmente la solicitante frente a los argumentos de la opositora frente al nivel inventivo de la solicitud afirma “(...) si bien existen dentro del estado del arte moléculas útiles para el tratamiento de las infecciones bacterianas, el arte previo no señala ni sugiere compuesto que posean específicamente las características estructurales que distinguen a los compuestos de la reivindicación 1”.

Respuesta del Examinador Técnico

En primer lugar este Despacho aclara que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado bajo radicado 13-037941-00002-0000 este Despacho manifiesta que es aceptado puesto que no se considera una ampliación de la materia inicialmente divulgada.

Asimismo este Despacho informa a la opositora Lafrancol S.A. sobre la existencia de la modalidad de “invención por combinación” la cual reúne elementos conocidos, pero son en sí una nueva solución técnica a un problema técnico, lo que hace que su afirmación sobre que “la mezcla (combinaciones) de productos (moléculas) conocidas y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios” sea imprecisa.

Por otra parte este Despacho aclara que el documento “The Merck Index” citado en el escrito de oposición de la Lafrancol S.A. no hace referencia a formas farmacéuticas o un proceso de elaboración de las mismas que comprendan un derivado de quinolona, es decir no divulga las características técnicas esenciales de la materia reclamada.

Con respecto a los documentos citados en el escrito de oposición de la sociedad Lafrancol S.A, es decir los documentos “Synthesis and evaluation of α -amino cyclic boronates as inhibitors of HCV NS3 protease”, WO 2009/046098, “Diastereoselectivity in the borane methyl sulfide promoted hydroboration of α -alkoxy- β,γ -unsaturated esters. Documentation of an alkoxy-directed hydroboration reaction” y “Novel macrocyclic HCV NS3 protease inhibitors derived from α -amino cyclic boronates”, este Despacho aclara en primer lugar que tal y como lo afirma la solicitante el documento Novel macrocyclic HCV NS3 protease inhibitors derived from α -amino cyclic boronates fue publicado el 10 de Agosto de 2010 y dado que solicitud goza de la fecha de prioridad de Agosto 10 de 2010 el documento D4 no puede ser tenido en cuenta para el análisis de patentabilidad y no corresponde al estado de la técnica para la solicitud.

Con respecto a los restantes documentos citados por la sociedad opositora este Despacho informa que contrario a lo argumentado por la sociedad opositora ninguno de los 3 documentos se refiere un compuesto de fórmula (I) como lo reclama la solicitud o las composiciones que lo comprenden el compuesto de fórmula (I), es decir que ninguno de estos documentos afecta el requisito de novedad de la materia reclamada.

Ahora bien este Despacho aclara sobre la supuesta afectación del requisito de nivel inventivo con los documentos citados por la sociedad opositora que los tres documentos tampoco resultan relevantes para la evaluación del requisito de Nivel Inventivo puesto que aunque estén estructuralmente relacionados con la materia reclamada en la solicitud, los mismos presentan una actividad biológica distinta (inhibidores de la proteasa HCV NS3), por lo que este Despacho considera que pertenecen a un campo técnico distintos y sus enseñanzas no son relevante puesto que orientarían a la persona del oficio normalmente versada en la materia a desarrollar inhibidores de la proteasa HCV NS3 y no inhibidores de la beta-lactamasa con es el objeto técnico de la solicitud.

En conclusión los documentos presentados en la oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A. no desvirtúan la novedad ni el nivel inventivo de la materia ahora reclamada y en consecuencia la oposición presentada es considerada como infundada.

Determinación del Estado de la Técnica.

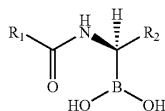
El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: diciembre 17 de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US7271186	“Nanomolar β -lactamase inhibitors”	18/septiembre/2007
D2	US 2010/0120715	“Beta-lactamase inhibitors”	13/mayo/2010

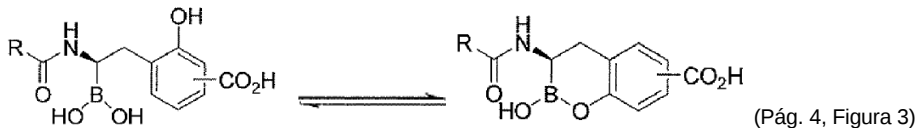
El documento D1^[1] revela inhibidores de la beta-lactamasa derivados del ácido 4-carboxialquil-1-aminoborónico (Pág. 1, resumen).

El documento D2^[2] divulga compuestos inhibidores de la beta-lactamasa derivados del ácido aminoborónico (Pág. 19, tabla 1).

1: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20070918&DB=&&CC=US&NR=7271186B1&KC=B1&ND=1&locale=en_EP
2: <https://www.google.com/patents/US20100120715?dq=US+2010/0120715&hl=en&sa=X&ei=YIggVizIHYLhsATJ0IH4CQ&ved=0CB8Q6AEwAA>



Asimismo revela que los derivados del ácido borónico de cadena abierta se encuentran en un equilibrio químico con sus esteres cíclicos del compuesto que presentan un grupo orto-fenol y que lo anterior no afecta su actividad como inhibidores de β -lactamasa.



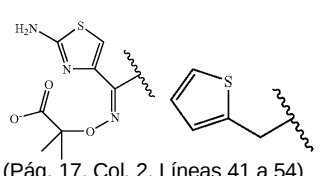
6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

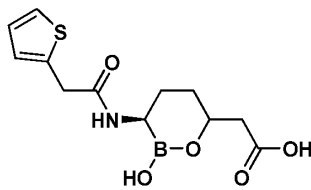
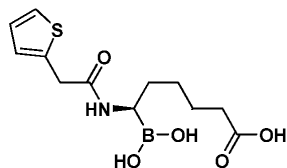
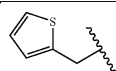
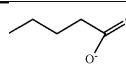
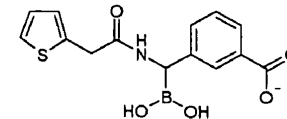
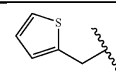
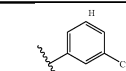
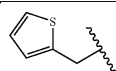
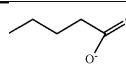
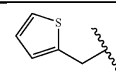
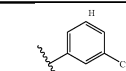
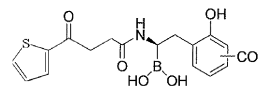
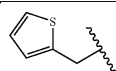
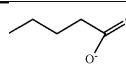
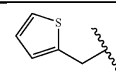
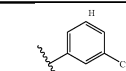
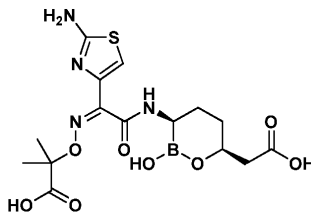
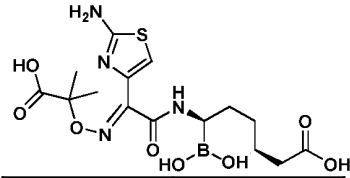
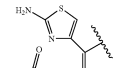
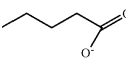
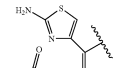
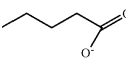
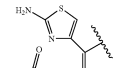
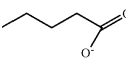
Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I: ...” (Nº. Radicado 13-037941-00002-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I: Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: Y	Un compuesto de Fórmula : (Pág. 19, Tabla 1)	Revela que los derivados del ácido borónico de cadena abierta se encuentran en un equilibrio químico con sus esteres cíclicos del compuesto que presentan un grupo orto-fenol y que lo anterior no afecta su actividad como inhibidores de β-lactamasa Figura 3
es un enlazador alquileno de 1-4 átomos o un alquenileno de 2-4 átomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, CN, CF₃, -R⁹, -OR⁹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, y -C(=O)OR⁹, en donde dicho enlazador alquileno o alquenileno está opcionalmente fusionado a un anillo opcionalmente sustituido, heteroarillo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, o heterocíclico opcionalmente sustituido.	Un sustituyente tal incluye, pero no se limita a restos heterocíclico, cicloalqueno, alquenilo y alquilo. (Pág. 17 y 18, tabla)	
R¹ se selecciona de un grupo que consiste en alquiloC₁₋₉, alqueniloC₂₋₉, alquiniloC₂₋₉, -NR⁹R¹⁰, alquiloC₁₋₉R¹¹, alqueniloC₁₋₉R¹¹, alquiniloC₂₋₉R¹¹, -carbocíclico-R¹¹, -CH(OH)alquiloC₁₋₉R⁹, -CH(OH)alqueniloC₂₋₉R⁹, -CH(OH)alquiniloC₂₋₉R⁹, -CH(OH)carbocíclico-R⁹, -C(=O)R⁹, -C(=O)alquiloC₁₋₉R⁹, -C(=O)alqueniloC₂₋₉R⁹, -C(=O)alquiniloC₂₋₉R⁹, -C(=O)carbocíclicoC₂₋₉R⁹, -C(=O)R⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(=O)R⁹,	R² en donde R¹ es sin ser limitativo puede ser hidrógeno, alquil, alquenil, cicloalquenil y heterocíclic. En realizaciones específicas R1 comprende tiofen-2-il y tiofen-3-il sustituidas con un motivo alquilo	

$N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$, $N(R^9)C(=O)OR^9$, $-N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$, $-N(R^9)C(=O)C(=CR^9R^{10})R^9$, $-N(R^9)C(=O)alquilo\ C_{1-4}N(R^9)C(=O)R^9$, $-N(R^9)C(=NR^{10})R^9$, $-C(=NR^{10})NR^9R^{10}$, $-N=C(R^9)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)SO_2R^9$, $N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$, $-N=CHR^9$, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, carbocícilo sustituido o no sustituido, y heterocícilo sustituido o no sustituido.	 (Pág. 17, Col. 2, Líneas 41 a 54)	
R¹⁰		
se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₉-OR⁹, -CH(=NH), -C(=O)OR⁹, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, carbocícilo sustituido o no sustituido, y heterocícilo sustituido o no sustituido		
R¹¹		
se selecciona independientemente de un grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, carbocícilo sustituido o no sustituido, y heterocícilo sustituido o no sustituido;		
X		
se selecciona de un grupo que consiste en -CO₂R¹², e isómeros del ácido carboxílico;		
R¹²		
se selecciona de un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₉, - (CH₂)₀₋₃.R¹¹, -C(R¹³)₂OC(O)alquiloC₁₋₉, -C(R¹³)₂OC(O)R¹¹, -C(R¹³)₂OC(O)OalquiloC₁₋₉ y -C(R¹³)₂OC(O)OR¹¹;		
R⁶	R⁶	
se selecciona de un grupo que consiste en H, alquiloC₁₋₉, alquenoC₂₋₉, alquinoC₂₋₉, -NR⁹R¹⁰, alquiloC₁₋₉R¹¹, alquenoC₁₋₉R¹¹, alquinoC₂₋₉R¹¹, -carbocícilo-R¹¹, -CH(OH)alquiloC₁₋₉, -CH(OH)alquenoC₂₋₉R⁹, -CH(OH)alquinoC₂₋₉R⁹, -CH(OH)carbocícilo-R⁹, -C(=O)OR⁹, -alquiloC₁₋₉CO₂R⁹, -alquenoC₁₋₉CO₂R⁹, -alquinoC₂₋₉CO₂R⁹, y -carbocícilo- CO₂R⁹, o alternativamente: (i) R⁶ y un R⁷ se toman juntos con los átomos a los que están unidos para formar un carbocícilo sustituido o no sustituido o heterocíclico sustituido o no sustituido, (ii) R⁶ y un átomo de carbono en Y se toman juntos con átomos interpuestos para formar un carbocícilo sustituido o no sustituido o heterocíclico sustituido o no sustituido, o (iii) R⁶ está ausente cuando el átomo de carbono al que está unido es un átomo de un anillo en un anillo arilo o heteroarilo; cada R⁷ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, halo, alquiloC₁₋₉, alquenoC₂₋₉, alquinoC₂₋₉, -NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquiloC₁₋₉CO₂R⁹, alquenoC₂₋₉ CO₂R⁹, alquinoCO₂R⁹, y -carbocícilo-R¹¹, o independientemente: (i) R⁶ y un R⁷ se toman juntos con los átomos a los que están unidos para formar un carbocícilo sustituido o no sustituido o heterocíclico sustituido o no sustituido, (ii) R⁷ y un R⁸ se toman juntos con los átomos a los que están unidos para formar un carbocícilo sustituido o no sustituido o heterocíclico sustituido o no sustituido, (iii) un R⁷ y un átomo de carbono en Y se toman juntos con átomos interpuestos para formar un carbocícilo sustituido o no sustituido o heterocíclico sustituido o no sustituido, (iv) cada una de las siguientes condiciones se cumple: (a) Y es un enlazador alqueno de 3-4 átomos o alqueno de 3-4 átomos, (b) R⁶ está ausente, (c) R⁷ y un átomo de carbono en Y se toman juntos con átomos interpuestos para formar un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y (d) cada R⁸ unido a un átomo de un anillo que hace parte del arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido formado por R⁷ y Y está ausente; cada R⁸ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, halo, alquiloC₁₋₉, alquenoC₂₋₉, alquinoC₂₋₉, -NR⁹R¹⁰, -OR⁹, alquiloC₁₋₉CO₂R⁹, alquenoC₂₋₉ CO₂R⁹, alquinoCO₂R⁹, y -carbocícilo-R¹¹, o independientemente: (i) un R⁷ y un R⁸ se toman juntos con los átomos a los que están unidos para formar un carbocícilo sustituido o no sustituido o heterocíclico sustituido o no sustituido, (ii) un R⁷ y R⁸ geminales forman juntos-alquenoC₂₋₉ CO₂R⁹, o (iii) cada R⁸ unido a un átomo de un anillo que es parte de un arilo sustituido o no sustituido está ausente; cada R⁹ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, -alquiloC₁₋₉, alquenoC₂₋₉, alquinoC₂₋₉, -NR⁹R¹⁰, alquiloC₁₋₉R¹¹, alquenoC₁₋₉R¹¹, alquinoC₂₋₉R¹¹, -carbocícilo-R¹¹, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, carbocícilo sustituido o no sustituido, y heterocíclico sustituido o no sustituido;	Hidrógeno	
Realizaciones preferidas	Ejemplos	Ejemplos

 Compuesto 1	 <table border="1" data-bbox="777 366 1128 475"><tr><th>R¹</th><th>R²</th></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>  <table border="1" data-bbox="777 613 1128 722"><tr><th>R¹</th><th>R²</th></tr><tr><td></td><td></td></tr></table> Compuesto 16	R ¹	R ²			R ¹	R ²			 Compuesto 1
R ¹	R ²									
										
R ¹	R ²									
										
 Compuesto 36	 <table border="1" data-bbox="777 989 1128 1116"><tr><th>R¹</th><th>R²</th></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>	R ¹	R ²							
R ¹	R ²									
										

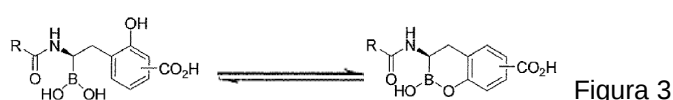
El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la materia reclamada definida en la reivindicación 1 porque divulga derivados del ácido 4-carboxialquil-1-aminoborónico, útiles como inhibidores de β -lactamasa (Pág. 1, resumen).

La diferencia entre la materia reclamada definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en el documento D1 consiste en que la solicitud define que el anillo principal es un ácido (1,2-oxaborinan-3-il o 1,2-oxaborepan-6-il o 1,2-oxaborolan-6-il) acético mientras que en el documento D1 es un grupo carboxialquilo.

El efecto que logra al remplazar el grupo carboxialquilo por un grupo seleccionado entre ácido (1,2-oxaborinan-3-il o 1,2-oxaborepan-6-il o 1,2-oxaborolan-6-il) acético es obtener inhibidores de la β -lactamasa.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener inhibidores alternativos de la β -lactamasa.

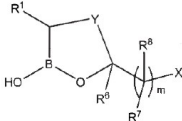
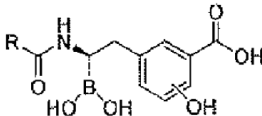
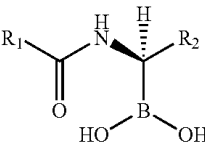
Sin embargo, el documento D2 revela que los derivados del ácido borónico de cadena abierta se encuentran en un equilibrio químico con sus esteres cíclicos del compuesto que presentan un grupo orto-fenol y que lo anterior no afecta su actividad como inhibidores de β -lactamasa



En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada incluir en el carbono en la posición β al ácido borónico de la cadena alquílica un grupo hidroxilo en los compuestos divulgados en el documento D1 para

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 27 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 28 consiste en: *“Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27 y un excipiente farmacéuticamente aceptable...”* (Nº. Radicado 13-037941-00002-0000).

Características esenciales	D2	D1
Una composición farmacéutica que comprende:	Una composición farmacéutica que comprende (Reivindicación 8):	Una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende (Pág. 28, líneas 23 a 32)
una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27 (Reivindicación 28) Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:  Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	un compuesto de fórmula  Inhibidor de la B-lactamasa	un compuesto de Fórmula :  (Pág. 19, Tabla 1)
y un excipiente farmacéuticamente aceptable (Reivindicación 28)	y un excipiente farmacéuticamente aceptable (Reivindicación 8)	y un vehículo farmacéuticamente aceptable
que comprende adicionalmente un medicamento adicional (Reivindicación 29) en donde el medicamento adicional se selecciona de un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente anti-inflamatorio, o un agente anti-alérgico (Reivindicación 30) en donde el medicamento adicional es un agente antibacteriano de una β-lactama (Reivindicación 31)	un antibiótico de beta-lactama (Reivindicación 8) Ceftazidina (tabla 3) Carbapenem (reivindicación 15) Aztreonam, Carumonam y BAL30072 (reivindicación 17) Ceftobiprola y ceftarolina (reivindicación 13)	un antibiótico de beta-lactama (Pág. 28, líneas 59 a 67) Ceftazidima (ejemplo 14)

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la materia reclamada definida en la reivindicación 28 porque divulga una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de β -lactamasa derivado de ácido α -aminoborónico, un antibiótico de beta-lactama y un excipiente farmacéuticamente aceptable (reivindicación 8).

La diferencia entre la materia reclamada definida en la reivindicación 28 y las composiciones divulgadas en el documento D2 consiste en que la solicitud define que el inhibidor de β -lactamasa es un derivados de los ácidos (1,2-oxaborinan-3-il o 1,2-oxaborepan-6-il o 1,2-oxaborolan-6-il) acético mientras que en el documento D2 revela que un derivado del ácido α -aminoborónico.

El efecto que logra al remplazar como inhibidor de β -lactamasa el derivado de ácido α -aminoborónico por derivados de los ácidos (1,2-oxaborinan-3-il o 1,2-oxaborepan-6-il o 1,2-oxaborolan-6-il) acético es obtener composiciones que disminuyen la concentración mínima inhibitoria en cepas sensibles a un antibiótico de beta-lactama como ceftazidina

biapenem, aztreonam o tigemonam.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener composiciones alternativas de inhibidores de β -lactamasa que disminuyan la concentración mínima inhibitoria del antibiótico de beta-lactama en cepas sensibles.

Sin embargo, el documento D2 revela que los inhibidores de β -lactamasa derivado de ácido α -aminoborónico disminuyen la concentración mínima inhibitoria de un antibiótico de beta-lactama como la ceftazidina (tabla 3) y el documento D1 revela que la sinergia de los compuesto divulgados y la Ceftazidina en contra de bacterias productoras de β -lactamasa (Pág. 22, tabla 4).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a remplazar como inhibidores de β -lactamasa el derivado de ácido α -aminoborónico por un derivado del ácido 4-carboxialquil-1-aminoborónico caracterizado porque presenta en el carbono en la posición β al ácido borónico de la cadena alquílica un grupo hidroxilo o sus esteres cíclicos así llegar así al objeto de la reivindicación 28 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 29 a 51 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

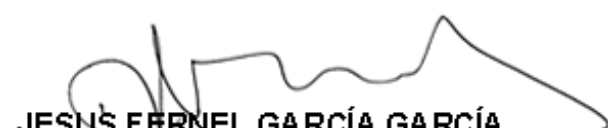
Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US7271186	1 a 51	Nivel Inventivo
D2	US 2010/0120715	1 a 51	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-10-07

Elaboró: Lenin Roberto Guerrero
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon