

LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-037941-00009-0000

Fecha: 2015-02-12 16:25:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 523

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.-REMPEX PHARMACEUTICALS, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS ÉSTER DE ÁCIDO BORÓNICO CÍCLICO Y SUS USOS TERAPÉUTICOS".-Clase C07F 5/02.-Expediente número 13-037.941.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 7 de octubre de 2014 y a mi memorial de plazo del 16 de diciembre de 2014.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **12619**, en relación con la Claridad del Capítulo Reivindicatorio y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Inicialmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplaza al actualmente presentado, esto con el fin de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

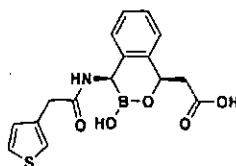
En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado** me permito resaltar que este no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que dicho capítulo define de los compuestos que son objeto de la presente invención, los cuales están plenamente soportados en la descripción, tales modificaciones se exponen a continuación:

- **Reivindicación 1.** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, sin embargo ahora:

- ✓ se ha eliminado la frase "opcionalmente sustituido" y en su lugar se ha especificado que el radical se encuentra "no sustituido o sustituido";
- ✓ se ha eliminado la referencia a la opción en la que el enlazador alquileo o alquenileno podía estar fusionado a un arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos (sustituyente Y);
- ✓ se han restringido las opciones para R^6 , R^7 y R^8 ; y
- ✓ se ha eliminado el término "geminales" y en su lugar se ha señalado que R^7 y R^8 están unidos al mismo átomo.

- **Reivindicaciones 2 a 28.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 2 a 28 actualmente presentadas, sin embargo ahora:

- ✓ en las reivindicaciones 2, 7 y 10 se ha eliminado la opción en la que R^2 y R^4 se toman juntos con los átomos a los que están unidos para formar un arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos; y



- ✓ se ha eliminado el compuesto: de la reivindicación 26.

- **Nuevas Reivindicaciones 29 a 32.** Están basadas respectivamente en las reivindicaciones 32 a 35 actualmente presentadas. En donde:

- ✓ la nueva reivindicación 29 está dirigida a una composición farmacéutica que comprende adicionalmente un agente antibacteriano de β -lactama seleccionado de Aztreonam, Tigemonam, Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem o Meropenem; y
- ✓ las nuevas reivindicaciones 30 y 31 restringen el agente antibacteriano a Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem o Meropenem y a Aztreonam o Tigemonam respectivamente.

- **Nuevas Reivindicaciones 33 a 47.** Están basadas respectivamente en las reivindicaciones 36 a 45 y 47 a 51 actualmente presentadas, sin embargo ahora se encabezan como un kit y su dependencia ha sido adaptada a la nueva numeración. Además:

- ✓ la nueva reivindicación 33 está dirigida a un kit que comprende un contenedor estéril que contiene un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 en forma sólida junto con un agente antibacteriano en forma sólida y además incorpora las características técnicas de la reivindicación 46 actualmente presentada;
- ✓ las nuevas reivindicaciones 35 a 37 restringen el agente antibacteriano a Aztreonam, Tigemonam, Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem,

Imipenem o Meropenem; a Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem o Meropenem y a Aztreonam o Tigemonam respectivamente.

- **Nuevas Reivindicaciones 48 a 50.** Corresponden a las reivindicaciones 52 a 54 actualmente presentadas cuya dependencia ha sido adaptada a la nueva numeración.

Las reivindicaciones 29 a 31 y 46 actualmente presentadas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el **capítulo reivindicatorio modificado** está constituido por **50 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las características técnicas esenciales de los compuestos que son objeto de la presente solicitud, de acuerdo con las enseñanzas de la descripción.

3.2. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, con respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

Reivindicación 1:

- El señor Examinador indica que la reivindicación 1 carecería de claridad por contener el término "opcionalmente", por lo cual sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

Al respecto, amablemente me permito señalar que la frase "opcionalmente sustituido" se ha eliminado y en su lugar se ha especificado que el radical se encuentra "no sustituido o sustituido", particularmente ahora se menciona que "cada alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₉, y alquinilo C₂₋₉ está independientemente sustituido o no sustituido.

- Adicionalmente, el señor Examinador afirma que la reivindicación 1 carecería de claridad por contener la expresión "geminal".

Al respecto, me permito manifestar que el término "geminales" se ha eliminado y ahora se indica que R⁷ y R⁸ están unidos al mismo átomo.

- Por último, con relación a la reivindicación 1, el señor Examinador manifiesta que ésta carecería de concisión dado que las definiciones de "arilo", "heteroarilo", "carbociclilo" y "heterociclilo" serían géneros funcionales, por lo que sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizados ó probados y que se encuentran debidamente sustentados.

En relación a lo anterior, amablemente me permito resaltar que contrario a lo que menciona el señor Examinador, la reivindicación 1 efectivamente comprende los compuestos de Fórmula I que fueron considerados, sintetizados y/o probados en el momento en que se presentó la solicitud de patente y además los define de manera concisa. En este sentido, cabe destacar que la descripción tal y como fue presentada se refiere a un suficiente número de especies que sustentan el grupo de compuestos asociados a la Fórmula I, más aun teniendo en cuenta las modificaciones realizadas a la reivindicación 1, las cuales clarifican la definición para el sustituyente Y.

Ahora bien, con relación a los términos "arilo", "heteroarilo", "carbociclilo" y "heterociclilo", es importante indicar que cada uno de ellos se refiere claramente a sustituyentes estructurales específicos y además se encuentra definido explícitamente en la descripción.

De esta manera, un "arilo" se define en la pág. 29, líneas 4 a 14 de la descripción, como un radical aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) con solo átomos de carbono presentes en la estructura principal de anillo, el cual puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en donde un arilo preferido es fenilo.

Asimismo, un "heteroarilo" se define en la pág. 29, líneas 15 a 25 de la descripción, como un radical aromático que tiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, N, O, o S) en la estructura principal del anillo los cuales pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Además se indica que los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, pirridilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirollilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo y otros.

Por su parte, un "carbociclilo" se define en la pág. 28, líneas 11 a 22 de la descripción, como un sistema de anillo cíclico no aromático que contiene solo átomos de carbono en la estructura principal del sistema de anillo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo e indica que los carbociclilos pueden estar o no sustituidos y pueden incluir múltiples anillos fusionados y tener cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en el sistema de anillo no sea aromático.

Finalmente, un "heterociclilo" se define en la pág. 30 línea 20 hasta la pág. 31 línea 6, como un sistema de anillo cíclico no aromático que comprende al menos un heteroátomo en la estructura principal del sistema de anillo. Además se indica que los ejemplos de heterociclilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tiepanilo, indolinilo y dihidrobenzofuranilo.

En consecuencia, es evidente que los términos "arilo", "heteroarilo", "carbociclilo" y "heterociclilo" de ninguna manera le restan concisión a la reivindicación 1, más aun cuando tales términos son contemplados a la luz de las enseñanzas de la descripción.

Reivindicaciones 29 a 31:

El señor Examinador señala que las reivindicaciones 29 a 31 carecerían de claridad por contener expresiones tales como: "medicamento adicional", "agente antibacteriano", "agente antibacteriano de una β - lactamasa", "un agente antifúngico", "agente antiviral", "un agente anti-inflamatorio" y "agente anti-alérgico".

Al respecto, amablemente me permito manifestar que las reivindicaciones 29 a 31 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio y por lo tanto la objeción sobre estas reivindicaciones queda superada.

Reivindicaciones 36 a 51:

El señor Examinador requiere que las reivindicaciones que hacen referencia a un producto tipo kit de partes se encabecen como "kit de partes" e incluyan todas las características técnicas esenciales necesaria para definir el kit de partes reclamado.

En relación con la anterior objeción, me permito manifestar que, tomando en cuenta la posición del señor Examinador, las reivindicaciones 36 a 45 y 47 a 51, ahora nuevas reivindicaciones 33 a 47, se han modificado de manera que en su preámbulo se indica que están dirigidas a reclamar un "kit".

Particularmente, la reivindicación 36 (nueva reivindicación 33) está dirigida a un kit que comprende un contenedor estéril que contiene un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 en forma sólida junto con un agente antibacteriano en forma sólida y además incorpora la proporción molar del compuesto frente al agente antibacteriano, la cual es de 1:8 a 8:1. En consecuencia, respetuosamente considero que la anterior objeción se ha superado.

Reivindicaciones 28 a 51:

El señor Examinador afirma que las reivindicaciones 28 a 51 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las combinaciones reclamadas muchas no estarían ejemplificadas en la descripción y no se podría derivar su actividad biológica a partir de los ejemplos proporcionados. Por lo que sugiere restringir la solicitud a las combinaciones soportadas en la descripción.

Con referencia a la afirmación del señor Examinador y a la información que incluye en el cuadro de soporte de la página 3 del Oficio **12619** amablemente me permito realizar las siguientes aclaraciones :

- i) contrario a la posición del señor Examinador, la reivindicación 28 que reclama una composición farmacéutica que comprenden los compuestos definidos en las reivindicaciones 1 a 27, encuentra pleno soporte en la descripción, más aun teniendo en cuenta que el objeto principal de la presente solicitud lo constituyen todos los compuestos reclamados.

En este sentido, me permito señalar que respecto a las composiciones farmacéuticas, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, en su numeral 2.7.3, menciona lo siguiente:

"Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque "la solución aportada por la invención", es decir el objeto de la invención, es "el nuevo compuesto" y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales." (resaltado fuera de texto).

En consecuencia, no es razonable reclamar la composición farmacéutica de la reivindicación 28 refiriendo únicamente los activos ejemplificados, ya que claramente la solución aportada por la invención o el objeto de la invención lo constituyen todos los compuestos de fórmula I que se reclaman, los cuales como bien se señaló anteriormente encuentran pleno sustento a lo largo de la descripción;

- ii) en vista de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, se ha eliminado en gran parte la mención de los diferentes antibióticos de β -lactama que se hacía a lo largo de las reivindicaciones 28 a 51.

En este sentido, ahora la nueva reivindicación 29, reclama una composición farmacéutica que además de contener un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 27 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, también incluye un agente antibacteriano de β -lactama específicamente seleccionado de Aztreonam, Tigemonam, Ceftazidima Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem o Meropenem. Asimismo, la nueva reivindicación 35 ahora indica que dentro del kit de la nueva reivindicación 33, el

agente antibacteriano es una β -lactama específicamente seleccionada de Aztreonam, Tigemonam, Ceftazidima Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem o Meropenem, lo cual encuentra soporte explícito en los ejemplos 11 a 14 de la presente solicitud.

Dado lo anterior, respetuosamente considero que las objeciones realizadas sobre las reivindicaciones 28 a 51 quedan completamente superadas.

Reivindicaciones 52 a 54:

El señor Examinador indica que las reivindicaciones 52 a 54 no son claras ni concisas dado que un procedimiento se refiere a una serie de etapas, e indica además que el procedimiento de reconstitución de cada unidad funcional de un kit de partes no tiene sustento dado que no se evidencia en la descripción que se haya elaborado un kit de partes y más aún que se haya reconstituido un producto con estas características.

Respecto a la anterior objeción, amablemente me permito manifestar que el señor Examinador debe tener en cuenta que los métodos reclamados en las reivindicaciones 52 a 54 (nuevas reivindicaciones 48 a 50) pueden ser llevados a cabo fácil y razonablemente en vista de las enseñanzas de la descripción.

Efectivamente, en las págs. 47 y 48 de la descripción, existe evidencia de una modalidad de la invención que consiste en un kit, no obstante, cabe resaltar que en el texto en español, la palabra "kit" fue traducida como "equipo" (Ver el documento de publicación internacional WO2012/021455 correspondiente a la presente solicitud), sin embargo tales "equipos" o "kits" están claramente definidos a partir de sus componentes, y adicionalmente, en la página 48, líneas 1 y 2 se menciona que "**los agentes pueden disolverse o dispersarse en un diluyente listo para administración**" lo cual indudablemente evidencia la reconstitución de un producto sólido.

Consecuentemente, el método reclamado en las nuevas reivindicaciones 48 a 50 es totalmente claro y cuenta con pleno sustento dentro de la descripción de la solicitud.

En vista de lo anterior, resulta evidente que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. NIVEL INVENTIVO.

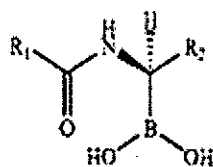
Finalmente, el Señor Examinador considera que los compuestos de fórmula I reclamados en la presente invención y sus composiciones carecerían de altura inventiva

con respecto a las enseñanzas de los documentos **US7271186 (D1)** y **US 2010/0120715 (D2)**.

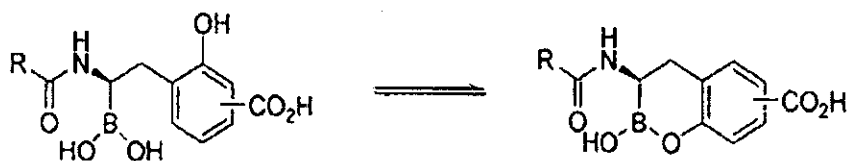
A este respecto, en su análisis de nivel inventivo, ese Despacho cita la fórmula genérica de los compuestos divulgados en el documento D1, así como las selecciones específicas de R^1 y R^2 para tal fórmula genérica. De otra parte, ese Despacho resalta que el documento D2 da a conocer un equilibrio químico entre los derivados de ácido borónico de cadena abierta y sus ésteres cíclicos, así indica que el documento D2 motivaría a la persona versada en la materia a modificar los compuestos de D1, y que tales compuestos modificados generarían ésteres cíclicos de los derivados de ácido borónico de cadena abierta.

Sobre este particular me permito señalar que las enseñanzas de los mencionados documentos D1 y D2, de ninguna manera pueden conducir a los compuestos de fórmula I, tal y como se definen en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

Ahora bien, cabe resaltar que el documento D1 enseña la siguiente fórmula general:



Por su parte, el documento D2 da a conocer la posibilidad de un equilibrio entre la forma de cadena abierta del ácido borónico y la forma cíclica del éster borónico de compuestos que poseen un grupo orto-fenol como se muestra a continuación (D2, fig. 3 y párrafos [0137] y [0215]):



Es evidente que el documento D2 enseña un equilibrio entre un sustituyente 2-metilfenol de un ácido borónico en forma de cadena abierta y una forma cíclica de un éster borónico que incluye dos anillos de 6 miembros fusionados.

En vista de las enseñanzas divulgadas en los documentos citados, en primer lugar, es claro que el documento D1 de ninguna manera enseña y mucho menos sugiere razonablemente algún compuesto o sustituyentes que pueden formar un éster cíclico de acuerdo con el equilibrio descrito en el documento D2.

Específicamente, el documento D1 no describe ningún compuesto o sustituyentes en donde R^2 sea un sustituyente fenol. Igualmente, el documento D1 no divulga ningún compuesto o sustituyentes en donde R^2 sea el sustituyente 2-metilfenol que es indispensable de acuerdo con las enseñanzas del documento D2.

Por lo tanto, es innegable que el documento D1 no proporciona ninguna enseñanza o sugerencia acerca de un compuesto en el que R^2 sea un sustituyente 2-metilfenol.

De igual forma, cabe destacar que el documento D2 únicamente enseña la generación de ésteres borónicos cíclicos con una estructura central que tiene dos anillos de 6 miembros fusionados. En este sentido, es importante indicar que, la reivindicación 1, tal y como se presenta en el capítulo reivindicatorio modificado, ahora no incluye ningún compuesto que contenga una estructura central con dos anillos de 6 miembros fusionados, en donde uno de los dos anillos incluya un éster borónico cíclico.

Por ende, es evidente que el documento D2 contrario a sugerir los compuestos de la invención, más bien aleja a la persona versada en la materia de la obtención de los compuestos de fórmula I que se reclaman en la presente solicitud.

Por último, cabe resaltar que los compuestos de la presente invención presentan un efecto técnico sorprendente, dado que **son inhibidores con una actividad de amplio espectro hacia diversas β -lactamasas y además brindan una potenciación significativa de otros agentes antibacterianos.**

En consecuencia, **ninguno de los documentos citados como arte previo puede llevar a que la persona medianamente versada en la materia obtenga inequívocamente los compuestos de fórmula I reclamados en la presente solicitud.**

En este orden de ideas, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para llegar a los compuestos aquí reclamados, sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el Señor Examinador está seleccionado partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de D1 y D2, y modificándolas de manera que permitan construir los compuestos de fórmula I que se reclaman en la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estas modificaciones resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era

conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

Finalmente, dentro del contexto de lo discutido a lo largo del presente memorial me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente¹:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

De dicho señalamiento es claro que dentro de la Comunidad Andina, para que un documento afecte el nivel inventivo de una solicitud de patente el objeto de dicha solicitud debe ser derivable de manera evidente a partir de las enseñanzas del arte previo, y dicho documento debe brindar una motivación y guía suficientes que conduzcan inevitablemente a obtener la invención.

En vista de lo anterior, dado que a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no "saltan a la vista de manera clara y directa" los compuestos de fórmula I que son objeto de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos de que tales compuestos serían inhibidores con una actividad de amplio espectro hacia diversas β -lactamasas y además brindarían una potenciación significativa de otros agentes antibacterianos, es claro que la solicitud en estudio es a todas luces inventiva con respecto al estado del arte más próximo.

5. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos de la invención, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos de fórmula I que son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, solos o en combinación, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

6. Anexo me permito presentar copia de las páginas **176 a 191** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, discutido en el presente memorial, el cual está constituido por **50** reivindicaciones;

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

Señor Superintendente,



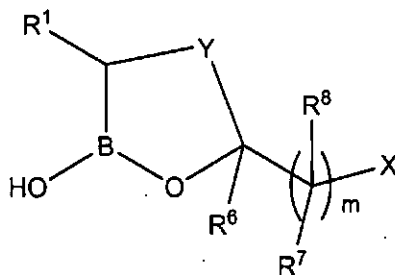
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Y es un enlazador alquilenos de 1-4 átomos o un alquenileno de 2-4 átomos, no sustituido o 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;

R¹ se selecciona de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₉, alquinilo C₂₋₉, -NR⁹R¹⁰, alquilo C₁₋₉R¹¹, alquenilo C₂₋₉R¹¹, alquinilo C₂₋₉R¹¹, -carbociclilo-R¹¹, -CH(OH)alquilo C₁₋₉R⁹, -CH(OH)alquenilo C₂₋₉R⁹, -CH(OH)alquinilo C₂₋₉R⁹, -CH(OH)carbociclilo-R⁹, -C(=O)R⁹, -C(=O)alquilo C₁₋₉R⁹, -C(=O)alquenilo C₂₋₉R⁹, -C(=O)alquinilo C₂₋₉R⁹, -C(=O)carbociclilo C₂₋₉-R⁹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(=O)R⁹, -N(R⁹)C(=O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(=O)OR⁹, -N(R⁹)C(=O)C(=NR¹⁰)R⁹, -N(R⁹)C(=O)C(=CR⁹R¹⁰)R⁹, -N(R⁹)C(=O)alquilo C₁₋₄.N(R⁹)C(=O)R⁹, -N(R⁹)C(=NR¹⁰)R⁹, -C(=NR¹⁰)NR⁹R¹⁰, -N=C(R⁹)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)SO₂R⁹, -N(R⁹)SO₂NR⁹R¹⁰, -N=CHR⁹, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R⁶ se selecciona de un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₉, alquinilo C₂₋₉, carbociclilo, -alquilo C₁₋₉R¹¹, -alquenilo C₂₋₉R¹¹, -alquinilo C₂₋₉R¹¹, carbociclilo-R¹¹, -C(=O)OR⁹, -alquilo C₁₋₉CO₂R⁹, -alquenilo C₂₋₉CO₂R⁹, -alquinilo C₂₋₉CO₂R⁹, y -Carbociclilo-CO₂R⁹, o alternativamente:

R⁶ y un R⁷ se toman juntos con los átomos a los que están unidos para formar un carbociclilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R⁷ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, halo, -alquilo C₁₋₉, -alquenilo C₂₋₉, -alquinilo C₂₋₉, -NR⁹R¹⁰, -OR⁹, -alquilo C₁₋₉CO₂R⁹, -alquenilo C₂₋₉CO₂R⁹, -alquinilo C₂₋₉CO₂R⁹, y -carbociclilo-CO₂R⁹, o independientemente:

(i) R⁶ y un R⁷ se toman juntos con los átomos a los que están unidos para formar un carbociclilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido,

(ii) R^7 y un R^8 se toman juntos con los átomos a los que están unidos para formar un carbociclilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, halo, -alquilo C_{1-9} , -alquenilo C_{2-9} , -alquinilo C_{2-9} , $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, -alquilo $C_{1-9}CO_2R^9$, -alquenilo $C_{2-9}CO_2R^9$, -alquinilo $C_{2-9}CO_2R^9$, -carbociclilo- CO_2R^9 , o independientemente:

(i) un R^7 y un R^8 se toman juntos con los átomos a los que están unidos para formar un carbociclilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido,

(ii) un R^7 y R^8 cada uno unido al mismo átomo forman juntos -alquenilenilo $C_{2-9}CO_2R^9$, o

(iii) cada R^8 unido a un átomo de un anillo que es parte de un arilo sustituido o no sustituido está ausente;

cada R^9 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-9} , -alquenilo C_{2-9} , -alquinilo C_{2-9} , carbociclilo, -alquilo $C_{1-9}R^{11}$, -alquenilo $C_{2-9}R^{11}$, -alquinilo $C_{2-9}R^{11}$, -carbociclilo- R^{11} , arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-9} , $-OR^9$, $-CH(=NH)$, $-C(=O)OR^9$, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^{11} se selecciona independientemente de un grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

X se selecciona de un grupo que consiste en $-CO_2R^{12}$, e isómeros del ácido carboxílico;

R^{12} se selecciona de un grupo que consiste en H, alquilo C_{1-9} , $-(CH_2)_{0-3}R^{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)alquilo C_{1-9}$, $-C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)Oalquilo C_{1-9}$ y $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$;

cada R^{13} se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} ; y

m es independientemente cero o un entero de 1 a 2,

en donde cada alquilo C_{1-9} , alquenilo C_{2-9} , y alquinilo C_{2-9} está independientemente sustituido o no sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de Fórmula II:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde:

R^1 se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo C_{1-9} , -alquenilo C_{2-9} , -alquinilo C_{2-9} , $-NR^9R^{10}$, -alquilo $C_{1-9}R^{11}$, -alquenilo $C_{2-9}R^{11}$, -alquinilo $C_{2-9}R^{11}$, $-CH(OH)alquilo C_{1-9}R^9$, $-CH(OH)alquenilo C_{2-9}R^9$, $-CH(OH)alquinilo C_{2-9}R^9$, $-C(=O)R^9$, $-C(=O)alquilo C_{1-9}R^9$, $-C(=O)alquenilo C_{2-9}R^9$, $-C(=O)alquinilo C_{2-9}R^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)R^9$, $-N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)OR^9$, $-N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$, $-N(R^9)C(=O)alquilo C_{1-4}N(R^9)C(=O)R^9$, $-N(R^9)C(=NR^{10})R^9$, $-C(=NR^{10})NR^9R^{10}$, $-N=C(R^9)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)SO_2R^9$, $-N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R^6 se selecciona de un grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-9} , -alquenilo C_{2-9} , -alquinilo C_{2-9} , -alquilo $C_{1-9}R^{11}$, -alquenilo $C_{2-9}R^{11}$, -alquinilo $C_{2-9}R^{11}$, $-C(=O)OR^9$, y -alquilo $C_{1-9}CO_2R^9$, -alquenilo $C_{2-9}CO_2R^9$, y -alquinilo $C_{2-9}CO_2R^9$, o alternativamente R^6 y un R^7 se toman juntos con los átomos a los que están unidos para formar un carbociclilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^7 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, y -alquilo $C_{1-9}CO_2R^9$, -alquenilo $C_{2-9}CO_2R^9$, y -alquinilo $C_{2-9}CO_2R^9$, o independientemente, R^6 y un R^7 o independientemente un R^7 y un R^8 se toman juntos con los átomos a los que están unidos para formar un carbociclilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, y -alquilo $C_{1-9}CO_2R^9$, -alquenilo $C_{2-9}CO_2R^9$, y -alquinilo $C_{2-9}CO_2R^9$, o independientemente, un R^7 y un R^8 se toman juntos con los átomos a los que están unidos para formar un carbociclilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

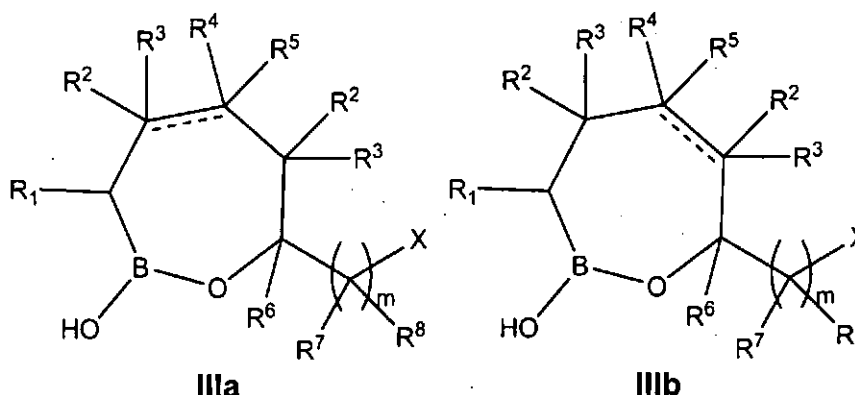
cada R^9 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-9} , alquenilo C_{2-9} , -alquinilo C_{2-9} , -alquilo $C_{1-9}R^{11}$, -alquenilo $C_{2-9}R^{11}$, -alquinilo $C_{2-9}R^{11}$, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido $-(CH_2)_{0-3}$ carbociclilo, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-9} , $-OR^9$, $-CH(=NH)$, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido; y

X se selecciona de un grupo que consiste en $-\text{CO}_2\text{H}$ e isómeros del ácido carboxílico.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde n es 1.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmula IIIa o IIIb:



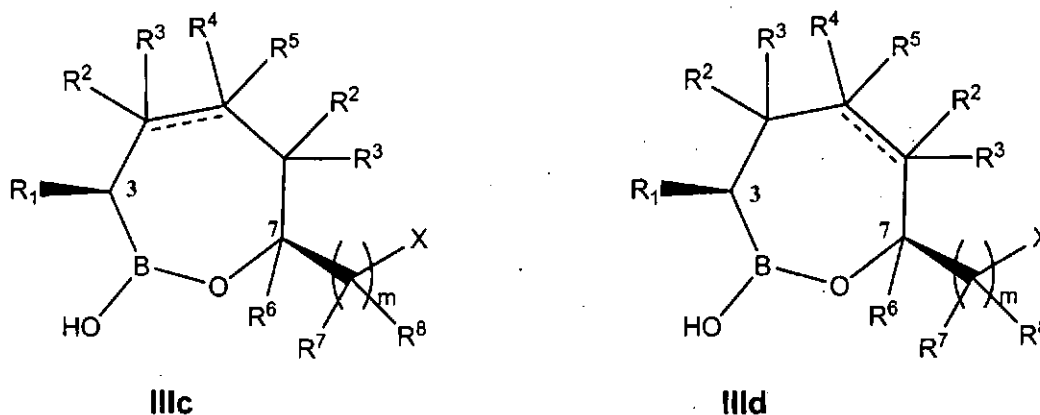
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el enlace representado por una línea punteada y sólida representa un enlace un enlace seleccionado del grupo que consiste en un enlace sencillo y un enlace doble;

cada R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en Cl, F, CN, CF_3 , $-\text{R}^9$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$;

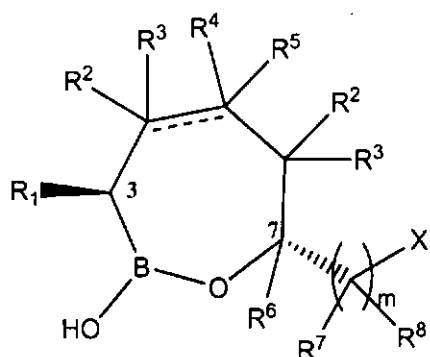
cada R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en Cl, F, CN, CF_3 , $-\text{R}^9$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$, con la condición de que si el enlace representado por una línea punteada y sólida es un doble enlace entonces R^3 y R^5 están ausentes.

8. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene la estereoquímica 3,7-cis mostrada en las Fórmulas IIIc y IIId:

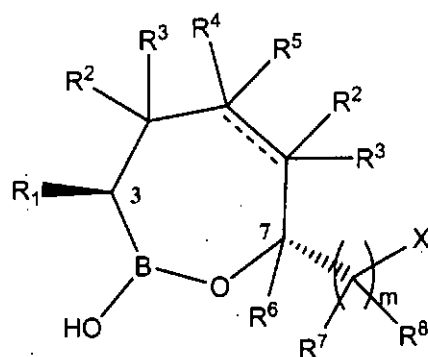


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene la estereoquímica 3,7-trans mostrada en las Fórmulas IIIe y IIIf:



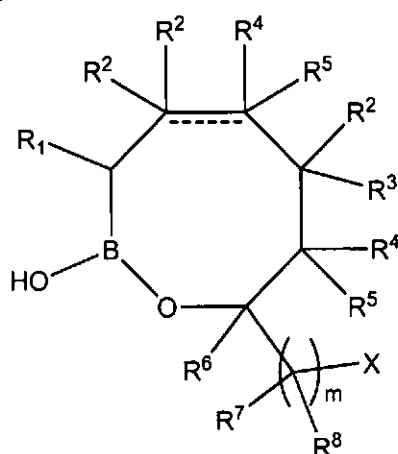
IIIe



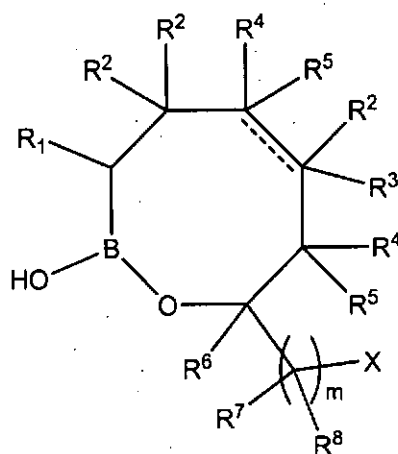
IIIf

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

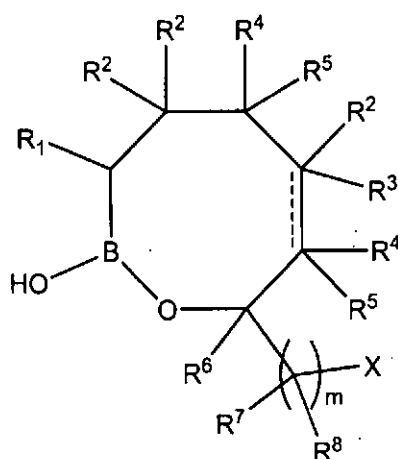
10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmula IVa, IVb, o IVc:



IVa



IVb



IVc

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

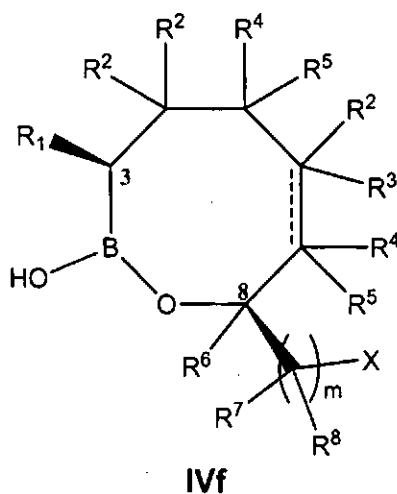
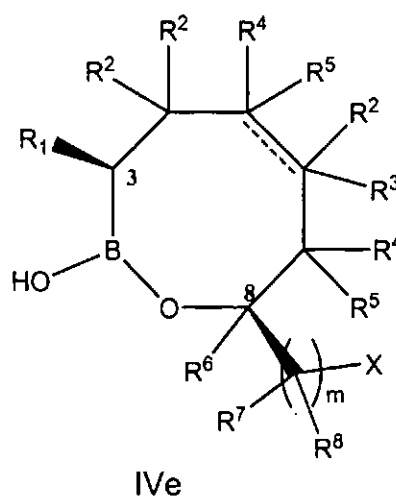
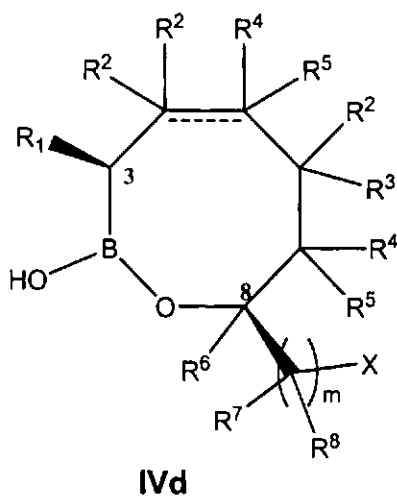
el enlace representado por una línea punteada y sólida representa un enlace un enlace seleccionado del grupo que consiste en un enlace sencillo y un enlace doble;

cada R^2 y cada R^4 se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en Cl, F, CN, CF_3 , $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$;

cada R^3 y cada R^5 se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en Cl, F, CN, CF_3 , $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, y $-C(=O)OR^9$, con la condición de que si el enlace representado por una línea punteada y sólida es un

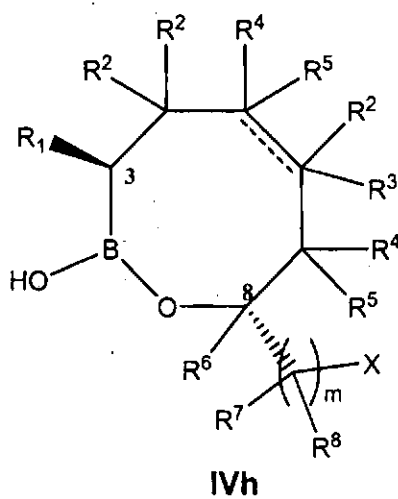
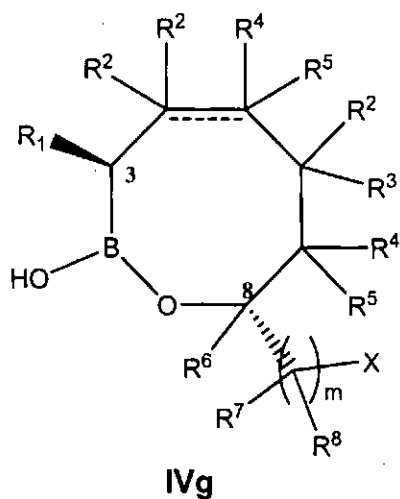
doble enlace entonces R^3 y R^5 unidos a los átomos de carbono que enlazaron ese enlace están ausentes.

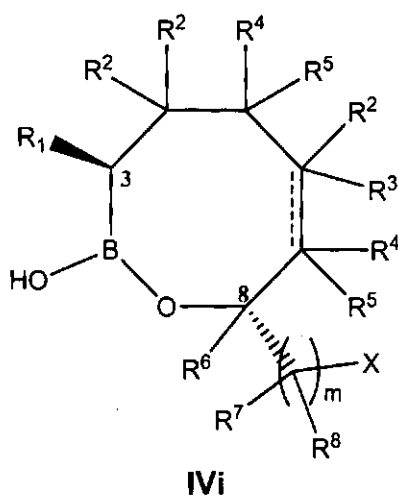
11. El compuesto de la reivindicación 10, que tiene la estereoquímica 3,8-cis mostrada en las Fórmulas IVd, IVe, y IVf:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 10, que tiene la estereoquímica 3,8-trans mostrada en las Fórmulas IVg, IVh, y IVi:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-12, en donde cada R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-13, en donde el enlace representado por una línea punteada y sólida es un enlace sencillo.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-13, en donde el enlace representado por una línea punteada y sólida es un enlace doble.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R^6 y cada R^7 y R^8 es hidrógeno.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde R^1 es -NHC(=O) alquilo $\text{C}_{1-9}\text{R}^{11}$.

18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R^{11} es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

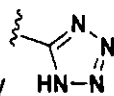
19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R^{11} es tien-2-ilo.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde R^1 es $\text{-NHC(=O)C(=NOR}^9\text{)R}^9$, en donde R^9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-9} , arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido.

21. El compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde X es $\text{-CO}_2\text{H}$.

22. El compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde X es un isótero de un ácido carboxílico.

23. El compuesto de la reivindicación 22, en donde el isótero del ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en $\text{-P(O)(OR}^9\text{)}_2$, $\text{-P(O)(R}^9\text{)(OR}^9\text{)}$, $\text{-P(O)(OR}^{12}\text{)}_2$, $\text{-P(O)(R}^9\text{)(OR}^{12}\text{)}$, $\text{-CON(R}^9\text{)OH}$, $\text{-SO}_3\text{H}$, $\text{-SO}_2\text{N(R}^9\text{)OH}$, y



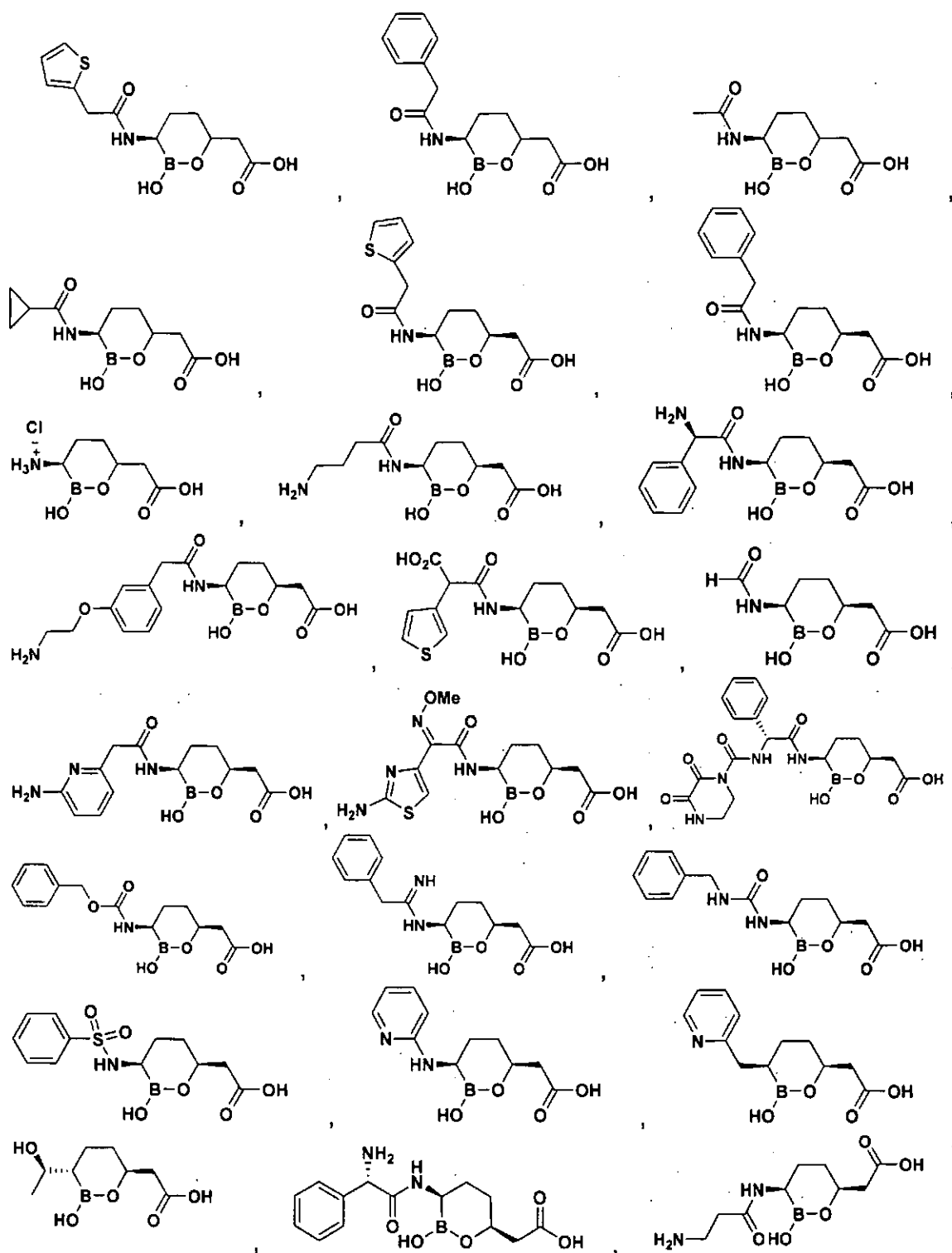
, en donde R^{12} se selecciona del grupo que consiste en

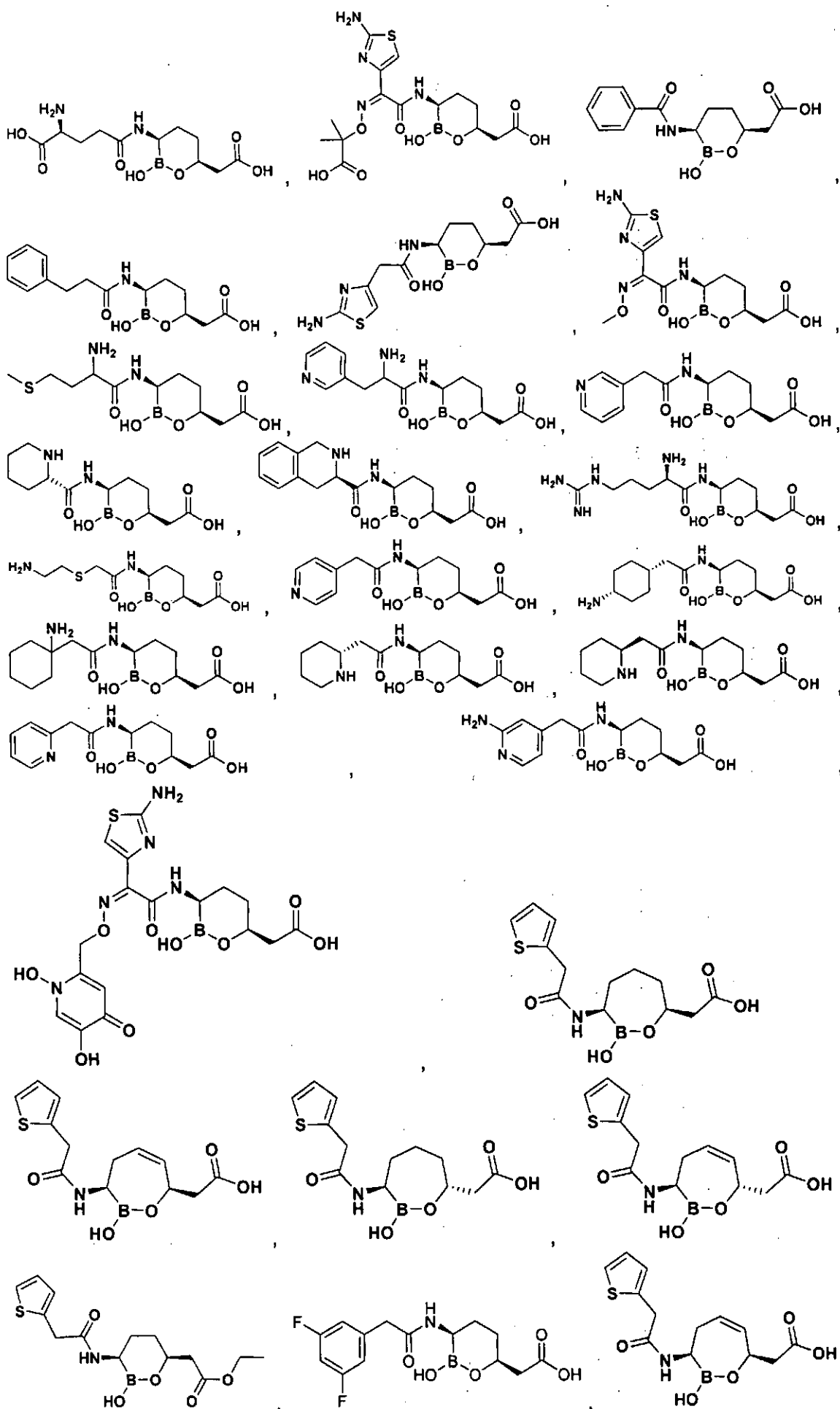
H, R¹¹, -C(R¹³)₂OC(O)alquilo C₁₋₉, -C(R¹³)₂OC(O)R¹¹, -C(R¹³)₂OC(O)O alquilo C₁₋₉ y -C(R¹³)₂OC(O)OR¹¹.

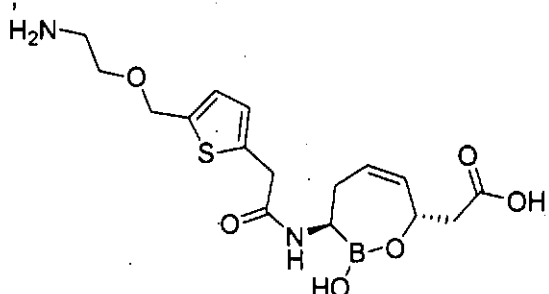
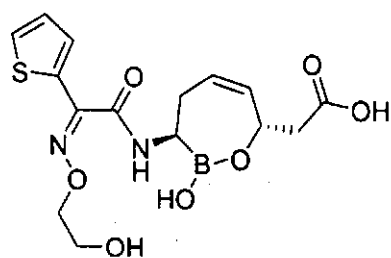
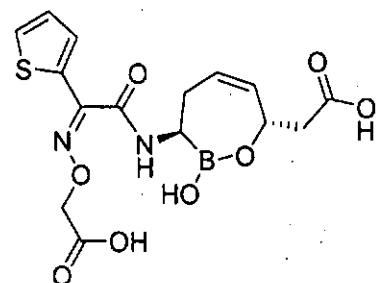
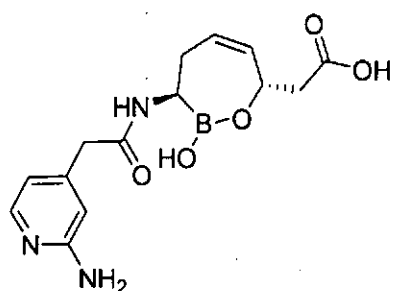
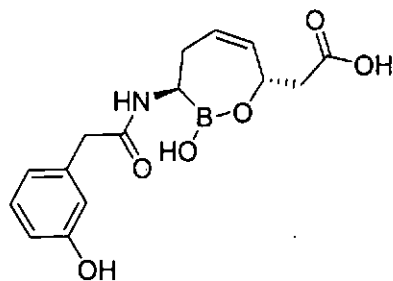
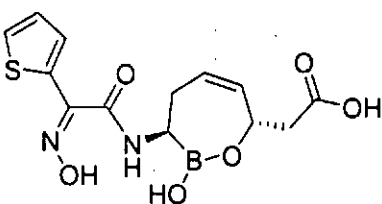
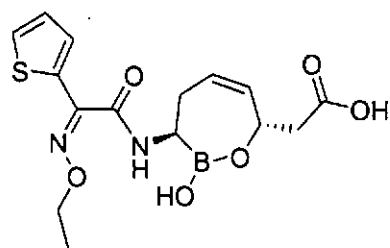
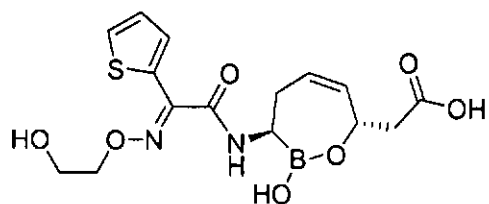
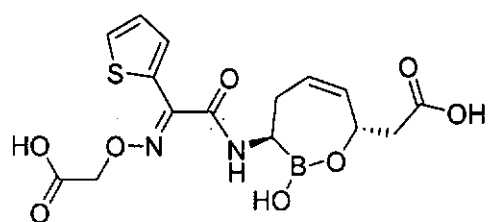
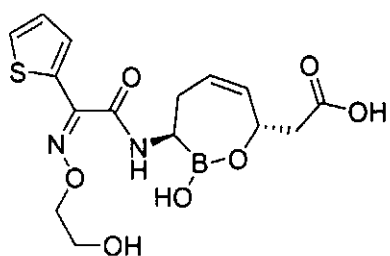
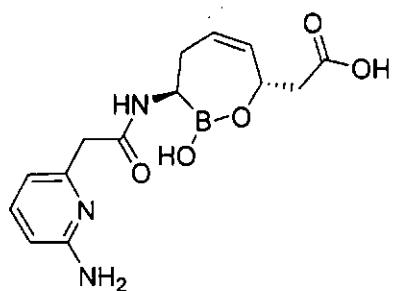
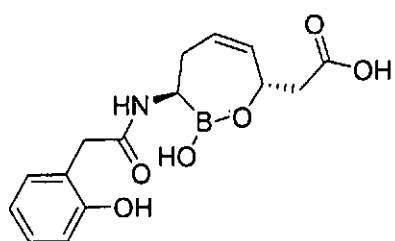
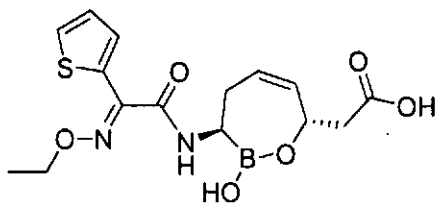
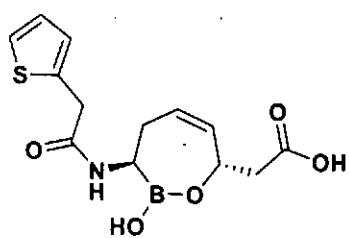
24. El compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde m es 1.

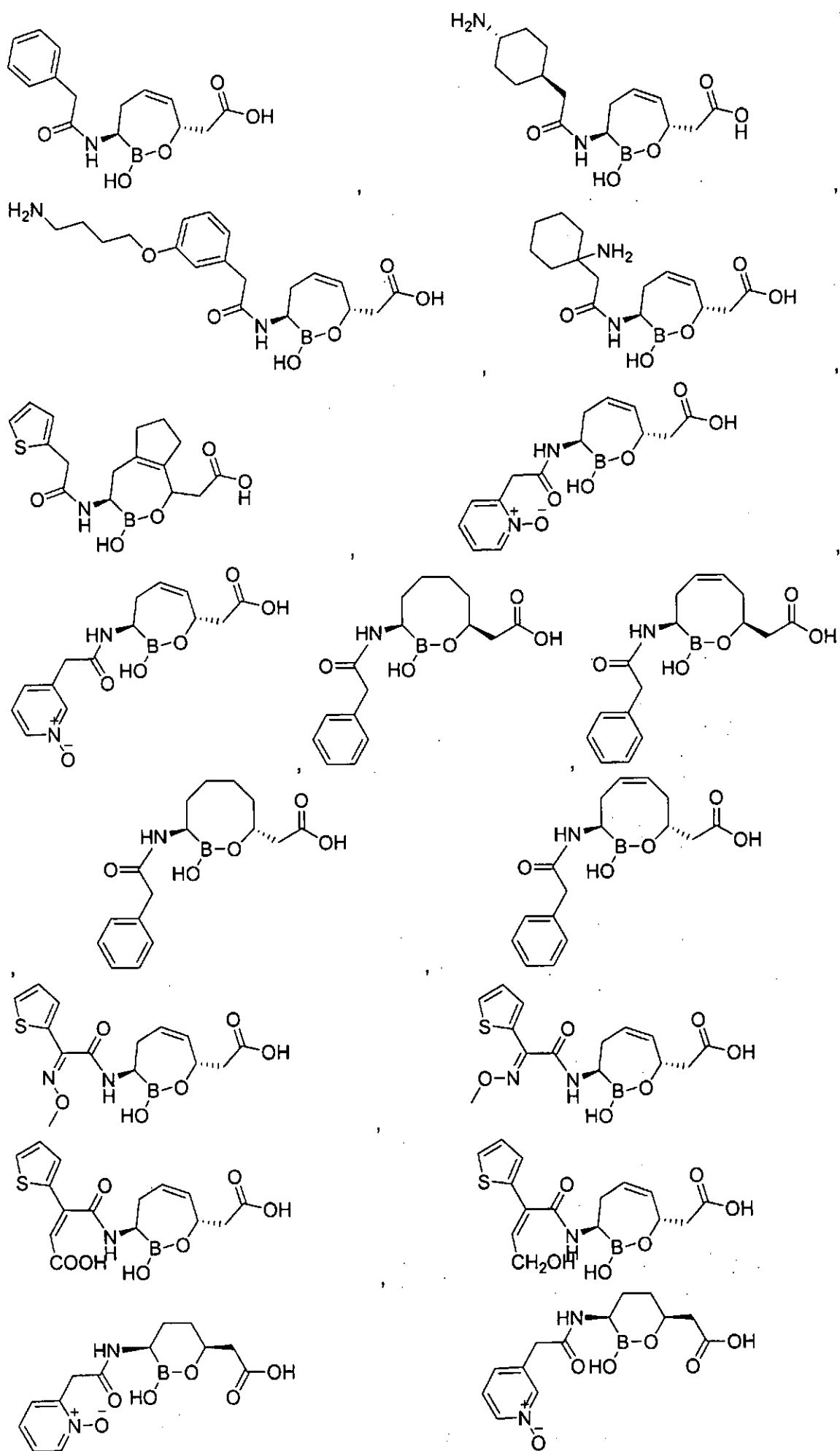
25. El compuesto como en cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde R^6 , R^7 y R^8 son H.

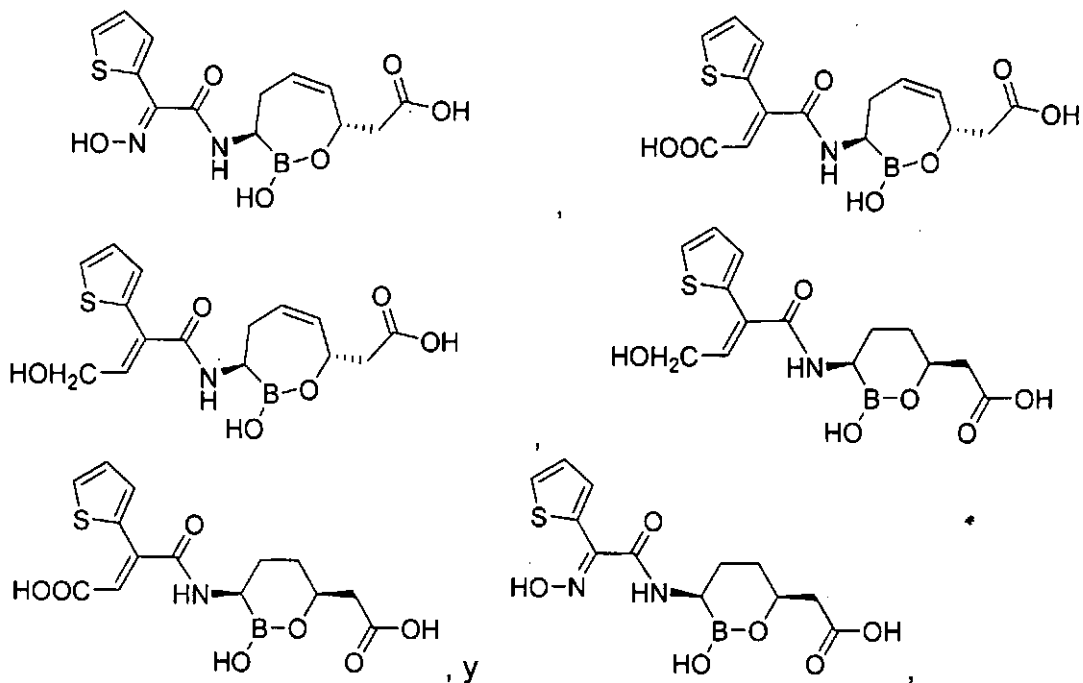
26. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:





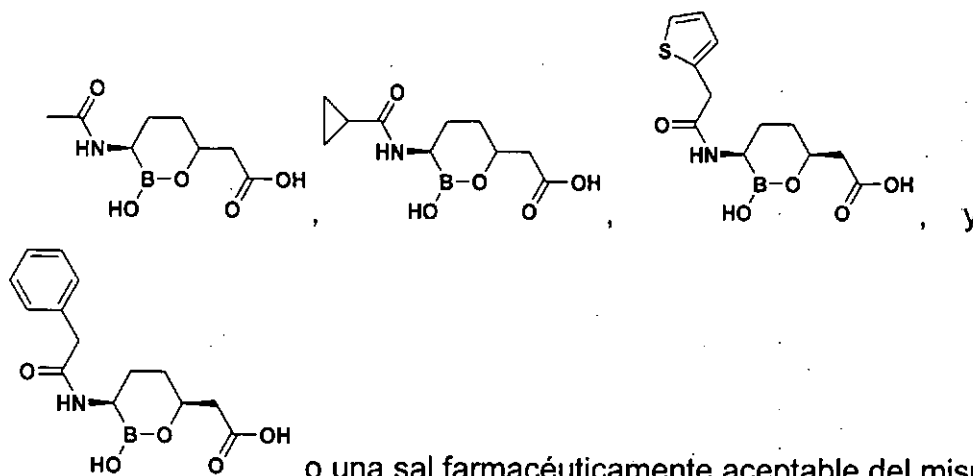






o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. 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.

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, que comprende además un agente antibacteriano de β -lactama seleccionado de Aztreonam, Tigemonam, Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem o Meropenem.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, en donde la β -lactama se selecciona de Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem o Meropenem.

31. La composición de la reivindicación 29, en donde la β -lactama se selecciona de Aztreonam o Tigemonam.

32. La composición de la reivindicación 31, en donde:
la β -lactama es Tigemonam;
la composición es apropiada para administración oral;
X es $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$; y
 R^{12} se selecciona de un grupo que consiste en alquilo C_{1-9} , $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-9}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{O alquilo } \text{C}_{1-9}$ y $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$.
33. Un kit que comprende:
un contenedor estéril que contiene un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 en forma sólida; y
un agente antibacteriano en forma sólida, en donde la razón molar del compuesto a el agente antibacteriano es de 1:8 a 8:1.
34. El kit de la reivindicación 33, en donde el agente antibacteriano es una β -lactama.
35. El kit de la reivindicación 34, en donde la β -lactama se selecciona de Aztreonam, Tigemonam, Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem o Meropenem.
36. El kit de la reivindicación 34, en donde la β -lactama se selecciona de Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem o Meropenem.
37. El kit de la reivindicación 34, en donde la β -lactama se selecciona de Aztreonam o Tigemonam.
38. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 33-37, en donde el compuesto y el agente antibacteriano se mezclan.
39. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 33-37, en donde el compuesto y el agente antibacteriano no se mezclan.
40. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 33-39, en donde el compuesto está en forma cristalina.
41. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 33-40, en donde el agente antibacteriano está en forma cristalina.
42. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 33-39, en donde el compuesto y el agente antimicrobiano son liófilos.
43. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 33-42, en donde la razón molar de compuesto a agente antibacteriano es desde 1:2 hasta 2:1.
44. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 33-43, en donde la razón molar de compuesto a agente antibacteriano es desde 1:1.
45. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 33-44, que comprende adicionalmente un agente para ajustar el pH.

46. El kit de la reivindicación 45, en donde el agente para ajustar el pH comprende NaOH.

47. El kit de la reivindicación 45 en donde el agente para ajustar el pH comprende ácido cítrico.

48. Un método para preparar una composición farmacéutica para administración, que comprende reconstituir los contenidos del kit de la reivindicación 43 utilizando un diluyente farmacéuticamente aceptable.

49. El método de la reivindicación 48, en donde el diluyente comprende una solución salina.

50. El método de la reivindicación 48, en donde el diluyente comprende una solución de dextrosa.