

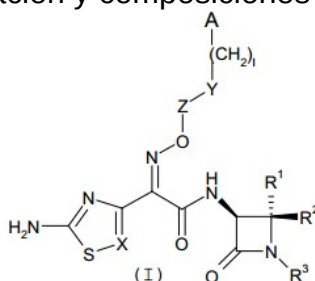
pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Dado que en la presente solicitud se evidencia pago de tasa por reivindicación adicional, se procede a estudiar las 19 reivindicaciones del último capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “COMPUESTOS β -LACTÁMICOS SUSTITUIDOS CON AMIDINA, SU PREPARACIÓN Y USO COMO AGENTES BACTERIANO”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos β -lactámicos novedosos que son derivados monobactámicos sustituidos con amidina, como agentes antimicrobianos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I), procesos de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/427.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 19, que se refiere a un método de tratamiento, no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 9, 12 – 14 y 18 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la solicitud de patente

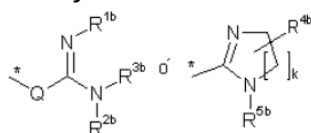
Título

El título de la invención es demasiado amplio y no define adecuadamente lo que se reivindica en la invención. Se sugiere eliminar la referencia al uso de los compuestos, y adicionar en el título la característica del núcleo farmacofórico principal para distinguirla adecuadamente.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

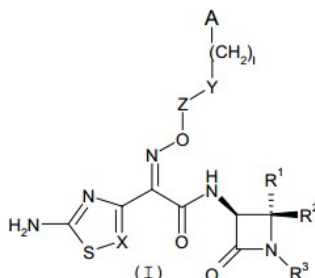
La reivindicación 1 no es clara y mucho menos concisa cuando menciona lo siguiente:

- Cuando R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un (C₃-C₈)-cicloalquilo.
- Cuando menciona la definición ambigua e imprecisa de Z, que representa una unión o una cadena alquilo con uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono, donde la cadena alquilo puede estar sustituida con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en carboxi, aminocarbonilo y (C₁-C₄)-alquilo, donde alquilo a su vez puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxi y aminocarbonilo.
- Cuando A representa (C₆-C₁₀)-arilo o heteroarilo de entre 5 y 10 miembros, donde arilo y heteroarilo están sustituidos con un sustituyente de la siguiente fórmula:



donde R^{1b} , R^{2b} y R^{3b} representan en forma independiente entre sí hidrógeno, amino, hidroxilo, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxi, (C₃-C₆)-cicloalquilo, 4-, 5- 6- o 7-membered heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde amino e hidroxilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en carbonilo, (C₁-C₄)-alquilcarbonilo, mono- o di-(C₁-C₄)-alquilaminocarbonilo, y (C₁-C₄)-alquilo, donde alcoxi, heterociclilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carbonilo, carboxi, (C₁-C₄)-alquilcarbonilo, (C₁-C₄)-alcoxi, mono- o di-(C₁-C₄)-alquilamino, mono- o di-(C₁-C₄)-alquilaminocarbonilo, -NHCH(=NH), -NH-C(=NH) (NH₂), -C(=NH)CH₃ y (C₁-C₄)-alquilo, y donde alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carbonilo, carboxi, carboniloxi, aminocarbonilo, carbonilamino, (C₁-C₄)-alquilcarbonilo, (C₁-C₄)-alcoxi, mono o di-(C₁-C₄)-alquilamino, mono- o di-(C₁-C₄)-alquilaminocarbonilo, -NHCH(=NH), -NH-C(=NH) (NH₂), -CH(=NH)CH₃, (C₆-C₁₀)-arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros, donde heteroarilo y heterociclilo a su vez puede estar sustituido con (C₁-C₄)-alquilo, y donde amino a su vez puede estar sustituido con heteroarilo de 5 o 6 miembros, con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos ya que el núcleo farmacofórico podría contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger. Por ejemplo cuando intervienen heteroátomos no se menciona ni el número de ellos ni el tipo. Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, como por ejemplo se encuentran en la reivindicación 16, o cuando:



X es	C
R ¹ y R ² son	H, -CH ₃ , ambos forman ciclopentano, -C(O)NH ₂ .
R ³ es	-O-S(O) ₂ OH o -S(O) ₂ OH, -OCH ₂ -S(O) ₂ OH
	Arilo C₆ sustituido con , que a su vez se encuentra sustituido con heterocicloalquilo C₄₋₆ el cual contiene uno o dos heteroátomo de Nitrógeno o sustituido con alquil-amino C1-4.

La anterior objeción por falta de claridad y concisión aplica para las reivindicaciones 2 – 6, que emplea definiciones ambiguas, imprecisas y poco concretas.

La reivindicación 8 se reclama como reivindicación independiente, lo cual le resta concisión al pliego reivindicatorio porque debe estar acorde con la reivindicación principal 1 y por tanto se sugiere realizar la dependencia necesaria.

Las reivindicaciones 10 y 11 no son claras porque reclaman métodos de preparación, pero los procesos de síntesis o preparación de compuestos orgánicos normalmente se caracterizan por las etapas discriminadas de manera clara, los reactivos intervinientes, las condiciones de reacción, entre otras características, para que sean claras y el objeto se distinga fácilmente, lo cual no se cumple en la presente invención. Se sugiere realizar las aclaraciones y correcciones necesarias.

Las reivindicaciones 15 y 16 no son claras ya que se reclama un medicamento porque contiene un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 combinado con “otro compuesto activo adicional”, a lo cual no se define el compuesto activo adicional y por lo tanto da lugar a un sin número de medicamentos o composiciones que tampoco encuentran soporte en la descripción.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 24 de enero de 2012.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente (s) documento (s) que anticipa (n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0222613	“3-(Heteroaryl acetamido)-2-oxo-azetidine-1-sulfonic acids derivatives as antibacterial agents”	21/Marzo/2002
D2	WO2008116813	“Combination medicaments for treating bacterial infections”	02/Octubre/2008

El documento D1 ¹ divulga (resumen) derivados de ácido 3-(heteroaril-acetamido)-2-oxo-azetidin-1-sulfónico, como agentes antibacterianos.

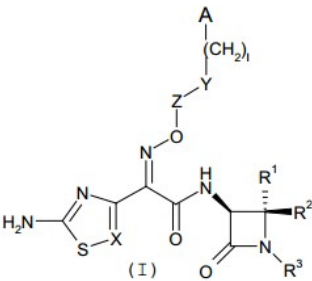
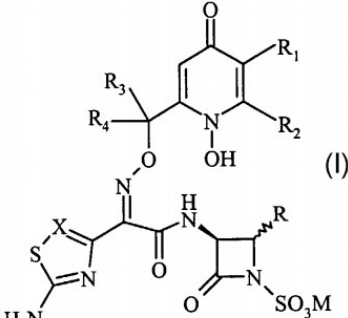
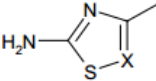
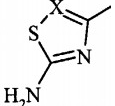
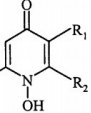
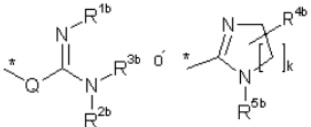
El documento D2 ² divulga (resumen) derivados compuestos heterocíclicos en combinación, que presentan actividad contra infecciones bacterianas.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “*Un compuesto de Fórmula (I)*” en donde los sustituyentes son como se encuentran allí definidos (ver reivindicación 1 (297) del radicado No. 14-158608-00000-0000).

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

Características esenciales	D1
 (I)	 (I) (reivindicación 1)
	
R ¹ y R ² son H o (C ₁ -C ₄)-alquilo	Alquilo C ₁₋₃
Z e Y representan una unión	unión
l es 1	1, siendo R ³ y R ⁴ H
A es heteroarilo entre 5 – 10 miembros	
donde arilo y heteroarilo están sustituidos con un sustituyente de la siguiente fórmula:	No menciona pero sugiere sustituciones –CONH ₂ , –CH ₂ , dimetilamino y fenilo y alquilo C ₁₋₃ opcionalmente sustituidos
	

El documento se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga derivados de ácido 3-(heteroaril acetamido)-2-oxo-azetidin-1-sulfónico, como agentes antibacterianos.

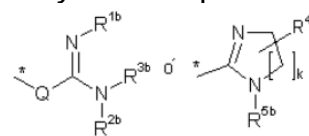
1URL:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?>

CC=WO&NR=0222613&KC=&locale=en_EP&FT=E

2URL:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?>

CC=WO&NR=2008116813&KC=&locale=en_EP&FT=E

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1



consiste en la sustitución del anillo A, que reclama las formas

Sin embargo, estas diferencias señaladas no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reclamados en esta solicitud, ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano.

No existe una comparación que sustente la mejoría técnica de los compuestos de la presente invención frente a los que se conocen en el estado del arte. Cabe recordar que los compuestos revelados en D1 ya divulgaban actividad como agentes antibacterianos, tal como lo realiza la presente invención. Es decir que tales modificaciones en los sustituyentes de anillos de compuestos conocidos por su actividad o mecanismo de acción, son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de sus anillos sustituyentes o principales como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales ³, es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, en anillos o en la posición de éstos se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₉₀ a partir de algunas modificaciones en la posición de los heteroátomos del anillo principal o en la posición de sus sustituyentes. Lo anterior es importante, porque en la presente invención se propone una modificación estructural que simplemente consiste en adicionar un sustituyente tipo carbamimido o dihidro-1H-imidazol, al no existir una comparación entre las dos invenciones se consideran variaciones estructurales de rutina y no se cumple el requisito de nivel inventivo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar compuestos β-lactámicos que son derivados monobactámicos sustituidos con amidina, como agentes antimicrobianos, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D1 ya realizaba sugerencias en las sustituciones reveladas que permiten llegar a la presente invención. Particularmente los compuestos visibles en la reivindicación 1, enseñan que el anillo oxo-heterocíclico puede estar sustituido con grupos tales como –CONH₂, –CH₂, dimetilamino y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos, que si bien no son exactamente los mismos, son aminas primarias y secundarias similares a las propuestas en la presente invención. Se recuerda que tales compuestos son también agentes antibacterianos.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, habría podido incluir diferentes posibilidades de sustituciones tipo

3 Silverman, R. B., "The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action". Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanston Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

Expediente 14-158608- -4

1er Art 45

Superintendencia de Industria y Comercio: Cra 13 No. 27- 00 pisos 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 10 - PBX: (571) 5870000
E-mail: contactenos@sic.gov.co - Bogotá D.C., Colombia.

Señor ciudadano la entidad le ofrece los siguientes canales para hacer seguimiento a su solicitud así:
Página web: www.sic.gov.co
Centro de atención telefónica en Bogotá: 5920400

Línea gratuita a nivel nacional: 018000 910165
Kiosco Informático Centro Comercial Gran Estación en Bogotá



MINCOMERCIO
INDUSTRIA Y TURISMO

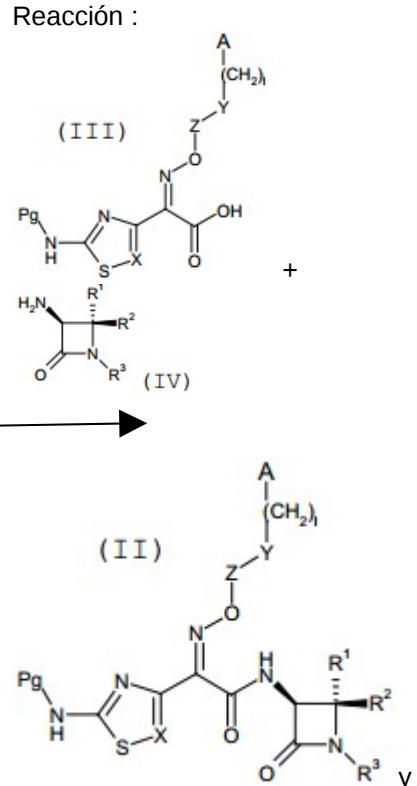
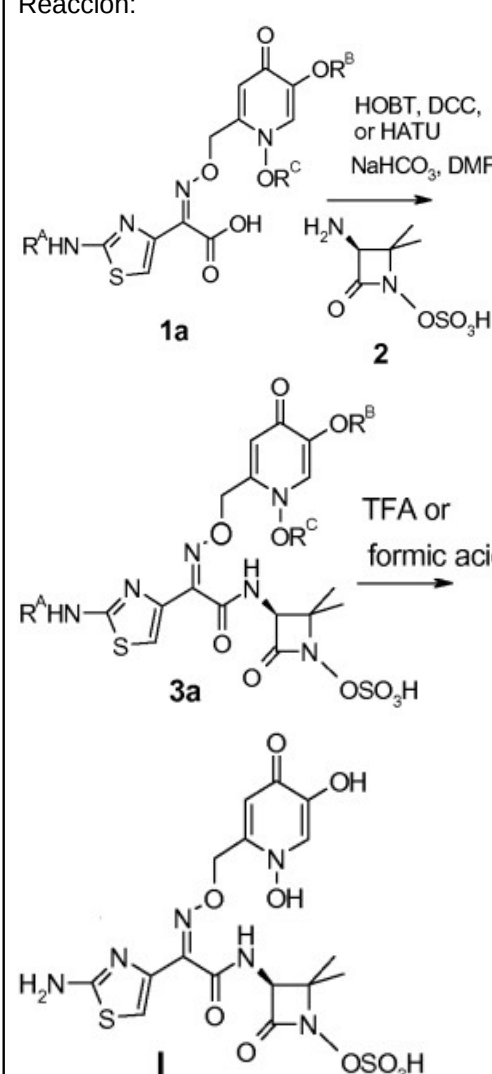
carbamimido, por la presencia de átomos de nitrógeno, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 8 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 10 consiste en “Método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende eliminar el grupo protector de un compuesto de fórmula (II)...” (ver reivindicación 10 del radicado No. 14-158608-00000-0000).

La reivindicación 11 consiste en “Método de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque compuesto II se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III)... con un compuesto de fórmula (IV)...” (ver reivindicación 11 del radicado No. 14-158608-00000-0000)

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

Características esenciales	D2
Reacción :  eliminar el grupo protector del compuesto de fórmula (II)	Reacción: 

El documento D2 (resumen) es considerado un documento cercano a la invención definida en las reivindicaciones 10 y 11, ya que divulga antibióticos monobactámicos de fórmula (I), los cuales presentan actividad contra infecciones bacterianas.

La diferencia entre el proceso de la invención y el que se divulga en D2 consiste en el extremo amino del anillo que contiene nitrógeno y azufre, ya que en la presente invención se presenta un grupo Pg y en el documento D2 no se menciona Pg sino un grupo R^A.

Sin embargo, esta diferencia en las reacciones no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja al proceso de la presente invención ya que dichas modificaciones en los grupos protectores depende de factores relacionados principalmente con el compuesto que se pretende obtener. De esta manera, no existe evidencia de que el proceso reivindicado sea mejor que el proceso que ya se revela en D2, teniendo en cuenta que en esencia lo que se reclaman es una sustitución nucleofílica en donde un grupo nucleófilo (rico en electrones), reemplaza en una posición electrófila (carente en electrones) para realizar la reacción de sustitución, es decir cuando reacciona la amina terminal con el grupo carbonilo -COOH. No existe en el capítulo descriptivo absolutamente ninguna evidencia de algún efecto técnico sorprendente o superior del proceso reclamado en la presente invención.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar y mejorar los procesos para la preparación de compuestos con actividad antibacteriana, por cambio en los grupos protectores de intermediarios de reacción nucleofílica, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D2 realiza claras sugerencias para llegar a los procesos de la presente invención y particularmente revela este tipo de reacciones, en donde el extremo terminal de amina reacciona con la fracción de carbonilo, para formar compuestos análogos a los aquí reivindicados, y en donde el grupo R^A se libera para formar la amina primaria -NH₂. Considérense las similitudes estructurales.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los procesos de preparación de la anterioridad D2, y con sus conocimientos básicos y simples en síntesis orgánica, habría podido modificar los grupos protectores que acompañan a los reaccionantes nucleofílicos o electrofílicos, como una alternativa para llegar así al objeto de las reivindicaciones 10 y 11 de la presente solicitud. Por lo cual se consideran obvias.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0222613	1 – 8	Nivel Inventivo
D2	WO2008116813	10 y 11	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.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-05-19

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo