

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPI

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-158608- -00007-0000

Fecha: 2015-09-28 15:20:56 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios 30

REFERENCIA: Expediente No. 14-158.608

TÍTULO: “COMPUESTOS β -LACTAMICOS SUSTITUIDOS CON AMIDINA,
SU PREPARACION Y USO COMO AGENTES BACTERIANO”.

SOLICITANTE: AICURIS GMBH & CO. KG

TRÁMITE: RESPUESTA A REQUERIMIENTO DE FONDO OFICIO N° 5165

S.V

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, en mi condición de apoderado de la sociedad AICURIS GMBH & CO. KG., dentro del término legal presento respuesta a la acción oficial notificada mediante el oficio No. 5165 del 26 de mayo de 2015, en los siguientes términos:

MODIFICACIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO:

El solicitante somete a consideración de ese Despacho un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de seis (6) reivindicaciones, en las cuales se han efectuado las siguientes modificaciones:

- Se eliminan las reivindicaciones 9, 12-14, 18 y 19 en respuesta a los puntos 4 y 5 de la acción oficial.
- Se eliminan las reivindicaciones 1-5 en respuesta al punto 6 de la acción oficial.
- Se modifica la reivindicación 8 para hacerla dependiente de la 1 en respuesta al punto 6 de la acción oficial.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

- En respuesta al punto 6 de la acción oficial se limita la reivindicación 10 al contenido de la reivindicación 11. Además, en base al segundo párrafo de la página 27 se limitan las condiciones de desprotección a aquellas que se producen en medio ácido. Basado en el último párrafo de la página 27 y la información de la página 28 se limita la reacción entre los compuestos (III) y (IV) a la presencia de un agente de acoplamiento.
- En respuesta al punto 6 de la acción oficial se limita la reivindicación 15 al contenido de la reivindicación 16 y los inhibidores específicos basados en el último párrafo de la página 42.
- En la nueva reivindicación 3 los compuestos ácido (2R) y (2S)-3-{4-[N-(2-aminoetil)carbamidooil]fenoxi}-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidín-3-il]amino}-2-oxoetiliden]amino)oxi]propanoico. No supone ninguna ampliación; ambos ya estaban contemplados en la redacción anterior. Se recitan por separado simplemente para mayor claridad.
- En la nueva reivindicación 3 se han realizado algunas correcciones obvias para ajustar la nomenclatura de los compuestos a las fórmulas originalmente presentadas. Así, el en el compuesto 89 se ha corregido la estereoquímica (2S) por (2R), y (3R) por (3S), y en los compuestos 93 y 96 se ha corregido “sulfo” por “sulfooxi”, errores obvios a la vista de sus fórmulas.
- La numeración y la dependencia del resto de reivindicaciones se ha reenumerado en línea con los cambios realizados.

Las modificaciones propuestas cumplen con las disposiciones del artículo 34 de la Decisión 486 puesto que no implican una ampliación a la materia divulgada en la solicitud original.

Teniendo en consideración el nuevo capítulo reivindicatorio, el solicitante presenta a continuación sus argumentos para dar respuesta a cada una de las objeciones planteadas

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

■ ■ ■ ■ ■
Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 - 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

en el Oficio N° 5165.

REIVINDICACIONES DE USO:

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

Como se comentó anteriormente las reivindicaciones 9, 12 – 14 y 18 han sido eliminadas.

EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Se objeta la reivindicación 19 que se refiere a un método de tratamiento, pues su objeto se encuentra dentro de las excepciones establecidas en el artículo 20 de la Decisión 486.

En procura de superar esta objeción, el solicitante ha eliminado del capítulo reivindicatorio la reivindicación en cuestión.

TÍTULO DE LA INVENCIÓN

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.

El solicitante somete a consideración de ese Despacho el siguiente título:

“COMPUESTOS β -LACTAMICOS SUSTITUIDOS CON UN GRUPO AMINOTIADIAZOL-3-YL-CARBAMIMIDOYILO Y MÉTODO PARA SU PREPARACION”.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

■ ■ ■ ■ ■
Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIP – AIPPI

CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

- Según se expresa en la acción oficial, la reivindicación 1 no es clara y mucho menos concisa cuando hace referencia a los radicales R1 y R2, Z y A, pues al examinador le resulta muy general. Por lo tanto sugiere reducir el alcance de la invención a, por ejemplo, los compuestos definidos en la reivindicación 16.

En respuesta, el solicitante limita la invención a la reivindicación 6, y en consecuencia se eliminan las reivindicaciones 1-5. En nuestra opinión, esta reivindicación sí es clara y concisa puesto que define un compuesto de fórmula (I) en la que el alcance definido para cada uno de los sustituyentes es completamente claro y representa un ámbito acotado sin ambigüedad alguna. Siendo así,

- R1 y R2 son metilo (-CH₃).
- R3 es -O-(SO₂)OH.
- X es -CH.
- Z es alquilo de dos carbonos sustituida con carboxi, es decir, un grupo -C(H)(CO₂H)-CH₂- o un grupo -CH₂-C(H)(CO₂H)-.
- Y es O
- I = 0
- Teniendo en cuenta los significados de R1b, R2b, Q, * y I, A es un grupo fenilo sustituido con -C(=N)-N(H)R3b en donde R3b representa* el grupo acotado e inequívoco de aminoetilo, azetidina, pirrolidina o piperidina.

Cada uno de estos grupos está pues representado por diferentes especies químicas claramente delimitadas, y el conjunto de la reivindicación definido sin ambigüedad alguna. Así las cosas, en procura de dar respuesta a esta objeción, el solicitante ha limitado

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalía a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 - 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIFI - AIPPI

notablemente el alcance de la protección, incluso más allá de la limitación sugerida por el propio examinador.

- 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.

Aceptando la sugerencia del examinador, la reivindicación 8 ha sido modificada para hacerla dependiente de la 1.

- 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.

En respuesta, el solicitante limita la reivindicación 10 a la reivindicación 11. Esta reivindicación sí es clara y concisa por las razones que a continuación se exponen:

En primer lugar, el objeto de la invención es proveer los compuestos novedosos definidos en la nueva reivindicación 1, la cual, como se explicará a continuación es nueva e inventiva. Por tanto, el proceso de fabricación de dichos compuestos también será nuevo e inventivo, esto por el hecho de estar dirigido a la preparación de estos compuestos nuevos e inventivos. Más aún, el núcleo de la invención reside en el proveer dicho compuestos, en cuyas características estructurales residen todas las características esenciales de la invención y cualquier procedimiento que conduzca a los mismos contendrá todos los elementos esenciales.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 - 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Más aún, en la sección 2.6.5.4 de la Guía de Exámenes se reconoce el derecho del solicitante a que no se limite la reivindicación más allá de las características absolutamente esenciales:

“Si una reivindicación independiente contiene todas las características técnicas esenciales de la invención, el examinador no deberá requerir que mencione también otras características estructurales” [Guía de Examen, punto 2.6.5.4]. Sumado a lo anterior, el v y compuestos que “De igual manera, si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar el proceso de síntesis o de obtención del nuevo compuesto. En tal caso habrá suficiencia siempre y cuando el solicitante haya descrito las etapas involucradas en el proceso de síntesis.”

No obstante lo anterior, se han combinado las antiguas reivindicaciones 10 y 11, y se han añadido limitaciones adicionales a las condiciones de reacción para facilitar el proceso de tramitación. Por tanto, el procedimiento de la invención se ha limitado a uno en el que:

- La desprotección únicamente tiene lugar en medio ácido,
- Comprende adicionalmente la reacción entre compuestos de fórmula (III) y (IV) para dar compuestos de fórmula (II);
- Además se limita esta última reacción a la presencia de agentes de acoplamiento.

La nueva reivindicación 10 incluye las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (III), juntando así todos los elementos esenciales de los compuestos y por tanto también de la invención, y después proceder a la desprotección de los compuestos de fórmula (II) en medio ácido para proporcionar los compuestos de fórmula (I). Debe tenerse en cuenta que la reivindicación debe interpretarse por una persona del oficio normalmente versada en la materia, el cual ya tiene un conocimiento sobre qué es un grupo protector, y concretamente aquellos que cada situación son más apropiados o qué condiciones permitirán la reacción entre un

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPi – AIPPI

ácido (compuesto de fórmula (III)) y una amina (compuesto de fórmula (IV)) para formar una amida (compuesto de fórmula (II)).

Respetuosamente se hace énfasis en que resultaría injusto que el solicitante tuviese que limitar la invención a unas condiciones específicas o unos grupos protectores concretos, cuando la reivindicación ya proporciona todos los elementos esenciales, a saber, proporcionar el compuesto de fórmula (I) con una notable limitación al alcance de la protección.

Siendo así, ¿por qué debe limitarse a determinadas condiciones para la formación de amidas a partir de un ácido y una amina, cuando potencialmente existen muchas que podrían resolver el problema, a saber, proporcionar un compuesto de fórmula (I)? Cualquier libro básico de química orgánica, que se puede considerar como un reflejo del conocimiento común, contiene multitud de condiciones y explicaciones sobre cómo llevar a cabo esta reacción. La característica esencial es formar el enlace amido (compuestos de fórmula (II)), y la persona del oficio normalmente versada en la materia tiene el conocimiento sobre qué condiciones dan lugar esta reacción. No obstante, y para acelerar la tramitación, y evitar que la solicitud sea rechazada, el solicitante adicionalmente ha limitado la invención a unas condiciones específicas para realizar dicha reacción, a saber, la presencia de un agente de acoplamiento.

Con todo respeto, insistimos en el hecho de que la solicitud debe ser interpretada por una persona del oficio normalmente versada en la materia, la cual puede consultar en cualquier libro de texto, por ejemplo, el March¹, el libro de consulta más extendido entre los químicos orgánicos, donde se especifican qué agentes de acoplamiento están a su disposición para formar un enlace amida (Ver por ejemplo, la sección 16-74 de March).

¹ March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, sexta Edición de Wiley, e Michael B. Smith (Autor), Jerry March (Autor)

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

■ ■ ■ ■ ■
Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 - 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Lo mismo ocurre con las condiciones bajo las cuales se puede desproteger un compuesto de fórmula (II) en condiciones ácidas para dar lugar a los compuestos de fórmula (I). La persona del oficio normalmente versada en la materia tiene a su disposición el conocimiento general común en forma de libros dedicados a la descripción de diversos grupos funcionales, las condiciones que son capaces de soportar y las condiciones bajo las cuales se pueden eliminar. Por ejemplo, un libro muy extendido que proporciona este tipo de información es el escrito por W. Greene².

El solicitante respetuosamente opina que una objeción por falta de claridad sobre la nueva reivindicación 10 no tendría en cuenta que las nuevas reivindicaciones son perfectamente claras para una persona del oficio normalmente versada en la materia, que es precisamente quien lee e interpreta el documento y tiene a su disposición el conocimiento general común. El solicitante también opina respetuosamente que dicha objeción no tendría en cuenta la sección 2.6.5.4 de la Guía de Exámenes, en donde se reconoce el derecho del solicitante a que no se limite la reivindicación más allá de las características absolutamente esenciales, específicamente el citado numeral establece "*Si una reivindicación independiente contiene todas las características técnicas esenciales de la invención, el examinador no deberá requerir que mencione también otras características estructurales*".

- 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.

² Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, quinta edición de Wiley, Peter G. M. Wuts.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

■ ■ ■ ■ ■
Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 - 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

El mismo razonamiento expuesto en cuanto a las reivindicaciones 10 y 11 es aplicable a las reivindicaciones 15 y 16. La reivindicación 15 ya contiene todas las características esenciales de la invención, que son precisamente la presencia de un compuesto de fórmula (I).

El examinador debe ser consciente del alcance de la protección que está concediendo. Si se otorga protección para la reivindicación 1, el solicitante está en la capacidad de impedir que un tercero haga uso dicho compuesto y por supuesto, siguiendo las disposiciones del numeral 2.7.3 de la Guía de Examen *“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. En tal caso, se considerará que la descripción cumple el requisito de suficiencia.”*

No obstante lo anterior, y en aras de facilitar la tramitación, el solicitante ha fusionado las reivindicaciones 15 y 16, y ha limitado a una lista específica de productos. La nueva reivindicación 15 define por tanto un medicamento comprende además un inhibidor de β -lactamasa seleccionado de ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam, avibactam (NXL-104), y MK-7655. De nuevo insistir en la solicitud es leída e interpretada por una persona del oficio normalmente versada en la materia, la cual tiene a su disposición el conocimiento general común, incluyendo Información contenida en monografías, diccionarios, etc. Las β -lactamasas son una familia perfectamente definida y conocida por persona del oficio normalmente versada en la materia, y para las cuales existen incluso

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIFI – AIPPI

listas las disponibles constantemente actualizadas (por ejemplo, <http://www.laced.uni-stuttgart.de/>). Pese a ello, el solicitante además ha limitado la invención a la lista específica de ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam, avibactam (NXL-104), y MK-7655, y el ámbito queda por tanto perfectamente definido.

ACTIVIDAD INVENTIVA

En relación a la objeción sobre el nivel inventivo de la solicitud, el solicitante dirige la atención del examinador hacia los lineamientos establecidos en la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD (se denominará a partir de ahora "Guía de Examen"):

"La invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, es decir, no basta con la existencia de los elementos de manera aislada o individualmente considerados para concluir la falta de nivel inventivo, sino que ellos en su totalidad e integridad enseñen de manera evidente la manera de llegar a la solución al problema técnico". [Guía de Examen, punto 2.13]

Complementando lo dicho en la párrafo anterior, se indica que para que una invención sea considerada obvia debe seguir *"simplemente o de forma lógica el progreso normal de la técnica"* [Guía de Examen, punto 2.13.3]

El método "problema-solución" pretende evitar evaluar la invención con el prejuicio de conocer ya la solución, y en la introducción del mismo, la Guía de Examen ya advierte contra este peligro:

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Cf. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIP – AIPPI

“...con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico...” [Guía de Examen, punto 2.13.5.1]

“La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia” [Guía de Examen, punto 2.13.6.3]

Cabe recordar que no es necesario que la invención constituya una mejora, y puede consistir *“simplemente en buscar una solución de reemplazo”* [Guía de Examen, punto 2.13.5.1].

Por tanto, la pregunta no es si la persona del oficio normalmente versada en la materia habría o si se puede llegar a la solución planteada; teóricamente cualquiera puede llegar a la solución planteada. La pregunta es si la enseñanza del estado de la técnica indicaría como llegar a la invención, o tal y como lo expresa la Guía de Examen:

“... responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”. [Guía de Examen, punto 2.13.5.1]

A la luz de los lineamientos anteriores, la presente reivindicación 1 es de por sí una alternativa no-obvia

Los documentos D1 y D2 están dirigidos a compuestos antibacterianos. La nueva reivindicación 1 representa un grupo de compuestos novedosos que desde cualquiera de los documentos D1 o D2 requeriría varias modificaciones. En la siguiente tabla (Tabla 1)

Nueva reivindicación 1	D1
R1 y R2 son <u>metilo</u>	R es C1-C3 alquilo, pero el otro sustituyente es necesariamente hidrógeno
Z es alquilo de <u>dos carbonos</u>	Grupo metileno (un único átomo de carbono)
El grupo alquilo de Z está <u>sustituido con carboxi</u> , es decir, un grupo -C(H)(CO2H)-CH2- o un grupo -	Los grupos R3 y R4 mencionan como posible sustitución del grupo metileno: alquilo C1-C3, fenilo,

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 - 31
Cf. 202
Tels (571) 2444096 - 3690624
(571) 2444938 - 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPi – AIPPI

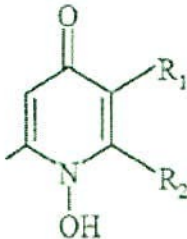
CH ₂ -C(H)(CO ₂ H)-.	cicloalquilo C3-C6 o que R ₃ y R ₄ juntos formen un cicloalquilo C3-C6. En ningún momento se menciona o sugiere como posible sustitución un grupo carboxi.
Teniendo en cuenta los significados de R ₁ b, R ₂ b, Q, * y I, A es un grupo <u>fenilo</u> sustituido	 (residuo de 3-hidroxipiridinona)
El fenilo está sustituido con <u>-C(=N)-N(H)R₃b</u> (benzamidina) en donde R ₃ b representa <u>aminoetilo, azetidina, pirrolidina o piperidina</u>	La definición de R ₁ o R ₂ en D1 no sugiere bajo ningún concepto la utilización del grupo -C(=N)-N(H)R ₃ b, y menos que este a su vez esté sustituido con aminoetilo, azetidina, pirrolidina o piperidina

Tabla 1

Por tanto, existen al menos 6 diferencias entre los compuestos definidos en la reivindicación 1 y D1. Para llegar desde D1 a un compuesto según la presente invención, un experto en la materia, sin ninguna sugerencia por parte de D1 o cualquier otro documento, tendría que primero introducir en el anillo de oxoazetidina un grupo metilo adicional (grupo R₁ o R₂ de la presente invención), en segundo lugar sustituir el grupo metileno por un grupo alquilo con dos átomos de carbono (grupo Z de la presente invención), en tercer lugar sustituir dicho grupo con un carboxi, en cuarto lugar sustituir el residuo de 3-hidroxipiridinona (elemento esencial según D1) por un fenilo, en quinto lugar sustituir dicho fenilo con un grupo -C(=N)-N(H)R₃b, y en sexto lugar añadir a dicho grupo un anillo seleccionado de entre aminoetilo, azetidina, pirrolidina y piperidina. En vista de los numerosos cambios que se requieren para llegar al compuesto de la invención, el

Nueva reivindicación 1	D2
R1 y R2 son metilo	
Z es alquilo de <u>dos carbonos</u> El grupo alquilo de Z está <u>sustituido con carboxi</u>, es decir, un grupo -C(H)(CO2H)-CH2- o un grupo -CH2-C(H)(CO2H)-.	Grupo metileno (un único átomo de carbono) No se contempla ningún tipo de sustitución.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

■ ■ ■ ■ ■
Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Cf. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

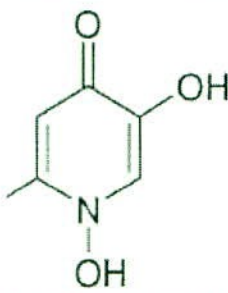
Teniendo en cuenta los significados de R1b, R2b, Q, * y I, A es un grupo <u>fenilo</u> sustituido	 (residuo de 3-hidroxipiridinona)
El fenilo está sustituido con <u>-C(=N)-N(H)R3b</u> en donde R3b representa el grupo acotado e inequívoco de <u>aminoetilo, azetidina, pirrolidina o piperidina</u>	No se contempla ninguna sustitución

Tabla 2

Para llegar desde D2 a un compuesto según la presente invención, un experto en la materia, sin ninguna sugerencia por parte de D2 o cualquier otro documento, tendría que primero sustituir el grupo metileno por un grupo alquilo con dos átomos de carbono (grupo Z de la presente invención), en segundo lugar sustituir dicho grupo con un carboxi, en tercer lugar sustituir el residuo de 3-hidroxipiridinona (elemento esencial según D2) por un fenilo, en cuarto lugar sustituir dicho fenilo con un grupo -C(=N)-N(H)R3b, y en quinto lugar añadir a dicho grupo un anillo seleccionado de entre aminoetilo, azetidina, pirrolidina y piperidina. El solicitante considera respetuosamente que la cantidad de diferencias entre unos y otros hace imposible justificar que la presente reivindicación 1 sería una variación obvia de los compuestos descritos en D2.

Por ejemplo, tal y como exigiría la Guía de Examen (punto 2.13.6.3) para establecer la obviedad, ninguno de los documentos localizados apunta a que el residuo de 3-hidroxipiridinona que muestran los documentos D1 y D2 podría sustituirse por otro

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

sustituyente, en este caso fenilo, tal y como define la presente reivindicación 1, y menos aún, que este fenilo además estuviese sustituido por amidina, y esta amidina a su vez por un grupo seleccionado de entre aminoetilo, azetidina, pirrolidina y piperidina. Todo lo contrario, los documentos D1 y D2 enseñan que el residuo de 3-hidroxipiridinona es esencial, tal y como indican las fórmulas (I) de cada uno de ellos. Por ejemplo, el documento D1 menciona en la primera página que en los últimos años se han desarrollado beta-lactamas como las cephem y monobactams (por ejemplo, Aztreonam y Carumonam) que contienen grupo hidropiridona (un nombre alternativo para designar el grupo 3-hidroxipiridinona), para luego en el segundo párrafo de la página 2, a modo introductorio para la invención, indicar que sus compuestos contienen precisamente dicho grupo hidropiridone debidamente unido mediante un espaciador. La fórmula (I) de este documento lo confirma. La misma conclusión se puede desprender del documento D2, en donde los antibióticos Monobactam, aquellos que contienen grupo hidropiridone, constituyen el núcleo de la invención.

No se trataría únicamente de añadir un residuo amidina que ya de por sí ninguno de los documentos D1 o D2 enseña, sino que además habría que prescindir completamente del grupo 3-hidroxipiridinona, residuo que estos documentos consideran esencial para la actividad de sus compuestos, y sustituirlo por un fenilo, ya además proveer a dicho fenilo de una sustitución específica, llegando así a las benzamidinas de la presente invención.

Más aún, no sólo hay que tener en cuenta el número de cambios que requeriría llegar a los compuestos de la presente invención desde D1 o D2. También hay que considerar qué tipo de compuestos son las benzamidinas de la presente invención y las 3-hidroxipiridinonas descritas en D1 y D2, y qué mecanismos de acción utilizan. Las 3-hidroxipiridinonas descritas en D1 y D2 son sideróforos, es decir, moléculas quelantes secretadas por las bacterias con el propósito de secuestrar hierro del huésped y el medio ambiente. Dichas 3-hidroxipiridinonas imitan un sideróforo natural de una bacteria y

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

■ ■ ■ ■ ■
Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

secuestra su maquinaria de captación de hierro para la penetración en la célula. Las benzamidas de la presente invención, carecen de este resto 3-hidroxipiridinona y no tienen actividad siderofórica. Es decir, las moléculas de la invención actúan por mecanismos distintos a las 3-hidroxipiridinonas descritas en D1 y D2, tal y como se demuestra en los ejemplos que se comentan más adelante, y que se adjuntan. Por tanto, la persona medianamente versada en la materia jamás prescindiría del resto 3-hidroxipiridinona sabiendo que de esta forma perdería la actividad siderofórica.

Con respecto a los compuestos que muestran D1 y D2 la persona del oficio normalmente versada en la materia podría en teoría haber elegido diferentes residuos para modificarlos con diferentes sustituyentes en un número de combinaciones virtualmente infinitos. Por ejemplo, podría haber elegido cualquiera de las cinco posiciones disponibles en el anillo beta-lactámico, o cualquiera de las posiciones disponibles en el anillo de tiazol o incluso sustituir completamente el anillo de tiazol por otro anillo o por otro residuo. Cada una de esas posiciones a su vez podría haberse modificado con infinidad de grupos. El número de posibles combinaciones que resulta es infinito, y no habría ni tiempo ni recursos para probarlos todos. En consecuencia, el solicitante respetuosamente opina que a la vista de la nueva reivindicación 1, el comentario el Examinador “...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 carbamimido, por la presencia de átomos de nitrógeno, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud...” no es ya aplicable.

Por tanto, el solicitante respetuosamente considera que las benzamidas de la presente reivindicación 1 son una alternativa no-obvia, y que llegar a ellos desde las 3-hidroxipiridinonas de D1 o D2 hubiese requerido por parte de una persona medianamente versada en la materia numerosas modificaciones, algunas de las cuales eliminarían partes consideradas esenciales por estas anterioridades, todo

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

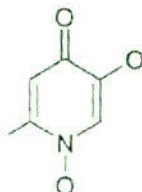
Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 - 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

ello sin tener ninguna sugerencia por parte del estado de la técnica sobre cuáles podrían funcionar.

La presente invención es más que una alternativa no-obvia, supone una mejora

Si esto no es suficiente de por sí, el solicitante además anexa junto al presente escrito una comparación directa entre las propiedades de las benzamidinas de la invención y las 3-hidroxi piridinonas de D1 y D2. Así, todos los compuestos descritos y probados tanto en D1 como en D2 tienen en común el mencionado grupo 3-hidroxi piridinona:



Tanto los compuestos 1, 2 y 3 de D1, como el compuesto de fórmula I de D2 presentan esta estructura. Los experimentos adjuntos comparan estas 3-hidroxi piridinonas (ejemplo 1 del documento D2) con las benzamidinas de la nueva reivindicación 1. Como se deduce de los resultados, las benzamidinas de la nueva reivindicación 1 no sólo son una alternativa no-obvia, sino que además presentan una notable mejora en actividad con respecto a las 3-hidroxi piridinonas descritas en D1 y D2. A pesar de suministrar esta información, el solicitante insiste en que **esta comparación no sería necesaria para demostrar la actividad inventiva**, puesto que ya se ha demostrado que las benzamidinas de la presente invención son una alternativa no-obvia a las 3-hidroxi piridinonas de D1 y D2.

No obstante, el solicitante desea mostrar las mejoras que supone la presente invención e incluye pruebas del mejor comportamiento de los compuestos aquí reivindicados. Como

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

se desprende de los experimentos realizados, **las benzamidinas de la nueva reivindicación 1 son al menos 8 veces más activas que las 3-hidroxipiridinonas**. Si ya ha quedado establecido que desde D1 o D2 una persona medianamente versada en la materia nunca habría llegado a los compuestos definidos en la presente invención en la búsqueda de compuestos alternativos (habría necesitado un mínimo de 5 modificaciones, incluyendo características consideradas esenciales en las anterioridades), resulta aún menos creíble pensar que habría esperado que dichos compuestos necesariamente funcionarían mejor. Nada en el estado de la técnica apuntaba a que las benzamidinas de la invención serían una posible alternativa, y **menos aún que mejorasen 3-hidroxipirimidonas definidas en D1 o D2**. Por tanto, el solicitante respetuosamente considera que los datos demuestran la superioridad de las benzamidinas de la presente invención frente las 3-hidroxipiridinonas descritas en D1 y D2.

En lo que respecta a la reivindicación 10, el Examinador apunta que la única diferencia entre el proceso de la invención y el descrito 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^{An}"*. El solicitante respetuosamente discrepa. **El procedimiento de la reivindicación 10 obtiene un producto nuevo e inventivo**. Jamás habría una persona del oficio normalmente versada en la materia llegado al procedimiento definido en la reivindicación 10 sencillamente por el hecho de que nunca habría considerado en primer lugar producir unos compuestos no conocidos, antes de la divulgación de la presente invención, como son los compuestos de fórmula (I).

Por todo lo expuesto consideramos que la invención estaría preparada para su concesión y rogamos al Examinador que tenga en cuenta los cambios realizados en las reivindicaciones y la argumentación presentada por parte del solicitante para solventar

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos S.A.S.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31
Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
(571) 2444938 – 3687752
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

todas las objeciones de modo que si quedase algún aspecto pendiente tenga la amabilidad de emitir una nueva acción oficial.

ANEXO

Nuevo capítulo reivindicatorio modificado conforme a las precisiones indicadas en este memorial.

Experimentos comparativos entre los antibióticos de la invención, que se basan en benzamidina vs. antibióticos con un resto sideróforo basado en 3-hidroxipiridinona

PETICIÓN

Basándonos en los argumentos expuestos, consideramos que la totalidad de las objeciones presentadas por el Examinador han sido superadas, que el nuevo capítulo reivindicatorio es claro y conciso, y que la invención reivindicada cumple con los requisitos de patentabilidad, incluida la novedad y el nivel inventivo. En consecuencia, solicito a esa Superintendencia proceder a conceder el privilegio de patente para la solicitud de la referencia.

Atentamente,



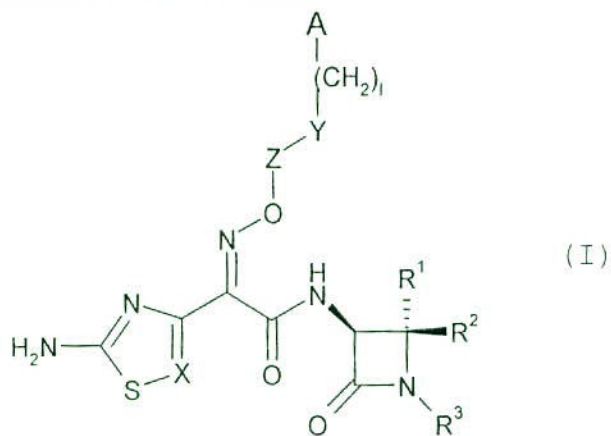
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 19.270.955 Bogotá
T.P. No. 43.308 C.S.J.

Continuación de la hoja número doscientos noventa y seis.

REIVINDICACIONES

Descripta que ha sido la naturaleza de la presente invención y la manera de llevarla a la práctica se declara que lo que se reivindica como de propiedad exclusiva e invención del solicitante es:

1. El compuesto de fórmula



en donde

R¹ y R² representan metilo,

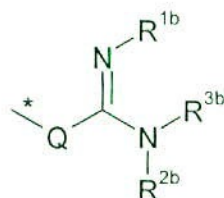
R³ representa -O-(SO₂)OH,

X representa CH,

Z representa una cadena alquilo de dos carbonos, sustituida con un sustituyente carboxi,

Y representa O,

A representa fenilo sustituido con un sustituyente de la siguiente fórmula



donde

R^{1b} y R^{2b} representan hidrógeno,

R^{3b} representa aminoetilo, azetidina, pirrolidina o piperidina,

Q representa una unión,

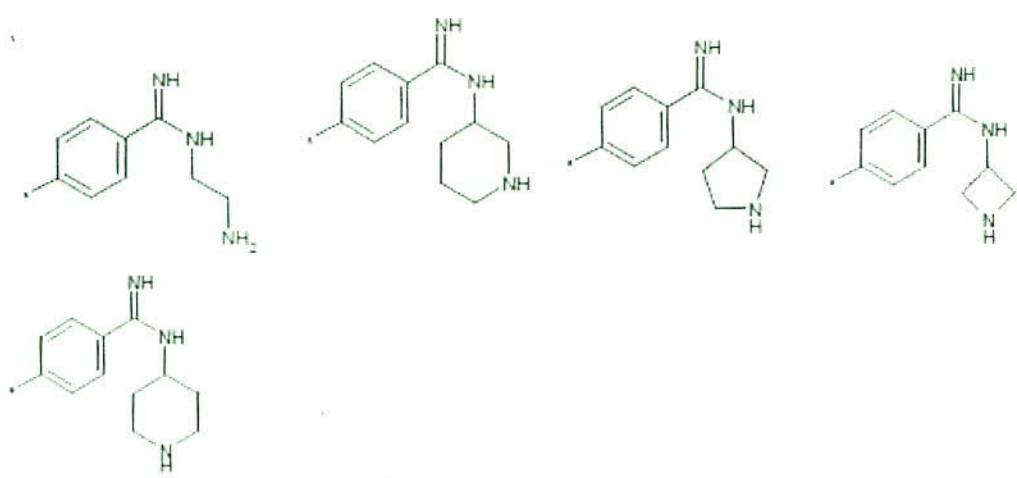
* es el sitio de unión al residuo representado por A, y

1 representa 0

y las sales del mismo, los solvatos del mismo y los solvatos de las sales del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque

A representa un grupo seleccionado entre las siguientes fórmulas



y las sales del mismo, los solvatos del mismo y los solvatos

de las sales del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 que es

ácido (2R)-3-{4-[N-(2-aminoetil)carbamimidoil]fenoxi}-2-
 ({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{[(3S)-2,2-dimetil-4-
 oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino}-2-oxoetiliden]amino}-
 oxi)propanoico;

ácido (2S)-3-{4-[N-(2-aminoetil)carbamimidoil]fenoxi}-2-
 ({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{[(3S)-2,2-dimetil-4-
 oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino}-2-oxoetiliden]amino}-
 oxi)propanoico ;

ácido (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{[(3S)-
 2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino}-2-
 oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-[(3R)-piperidin-3-il]carb-
 amimidoil}fenoxi)propanoico;

ácido (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{[(3S)-
 2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino}-2-
 oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-[(3S)-piperidin-3-il]-
 carbamimidoil}fenoxi)propanoico;

ácido (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{[(3S)-
 2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino}-2-
 oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-[(3S)-pirrolidin-3-il]carb-
 imidoil}fenoxi)propanoico ;

ácido (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{[(3S)-

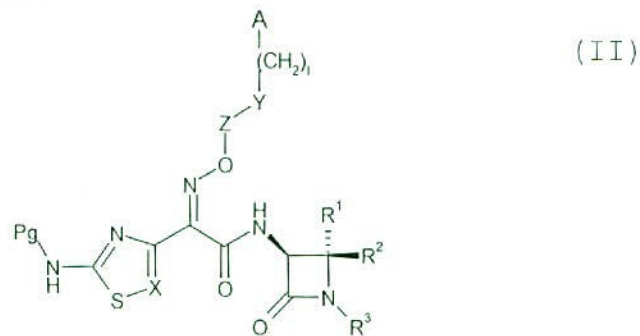
2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidín-3-il]amino}-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-[(3R)-pirrolidín-3-il]carbamiidoil}fenoxi)propanoico;

ácido (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidín-3-il]amino}-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-{4-[N-(piperidín-3-il)carbamiidoil]fenoxi}propanoico ;

ácido (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidín-3-il]amino}-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-{4-[N-(azetidín-3-il)carbamiidoil]fenoxi}propanoico;

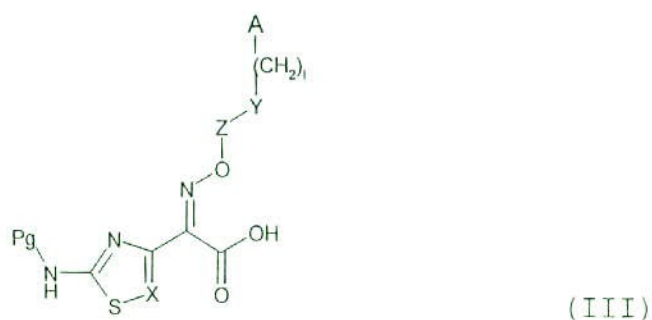
ácido (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidín-3-il]amino}-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-{4-[N-(piperidín-4-il)carbamiidoil]fenoxi}propanoico.

4. Método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende eliminar bajo condiciones ácidas el grupo protector de un compuesto de fórmula

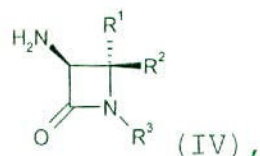


en donde Pg representa un grupo protector y R^1 - R^3 , A, l, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 1, y en donde el

compuesto (II) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



en donde Pg representa un grupo protector y A, l, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula



en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1 en presencia de un agente de acoplamiento.

5. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 en combinación con al menos un compuesto activo adicional, en donde el compuesto activo adicional es un inhibidor de β -lactamasa seleccionado del grupo que consiste ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam, avibactam (NXL-104), y MK-7655.

6. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 en combinación con al menos un excipiente inerte, no toxico, farmacéuticamente aceptable.

Experimentos comparativos:
antibióticos de la invención basados en benzamidina
vs.

antibióticos con un resto sideróforo basado en 3-hidroxipiridinona

Antecedentes

Los sideróforos son pequeñas moléculas quelantes secretadas por las bacterias con el propósito de secuestrar hierro del huésped y el medio ambiente. *P. aeruginosa*, como la mayoría de los patógenos Gram-negativos, segrega múltiples sideróforos, y para cada sideróforo hay una proteína receptora específica para permitir la importación y liberación. Además, la mayoría de los receptores interactúan con una proteína llamada TonB que es esencial para la absorción de los sideróforos.

El sideróforo monobactámico BAL30072 incorpora un resto 3-hidroxipiridinona como el que enseñan D1 y D2 (ejemplo 1 de D2), el cual imita un sideróforo natural de una bacteria y secuestra su maquinaria de captación de hierro para la penetración en la célula. Como se muestra a continuación, el hecho de utilizar un residuo de 3-hidroxipiridinona (D1 y D2) frente a uno de benzamidina (según la presente invención) tiene profundas consecuencias en la actividad *in vivo* que resultan en una eficacia sorprendentemente mejor.

Datos *in vitro*

Pseudomonas aeruginosa PAO1 es la cepa más utilizada para la investigación de este patógeno oportunista, ubicuo y metabólicamente versátil. La cepa PAO1 ha sido distribuida en todo el mundo a los laboratorios y colecciones de cepas y hay varias bibliotecas mutantes disponibles con interrupciones en genes individuales (por ejemplo <http://pseudomutant.pseudomonas.com/index.html>). Estas bibliotecas también incluyen mutantes que carecen de proteínas que están implicadas en la absorción de hierro mediante sideróforos, tales como un mutante que carece de TonB (*P. aeruginosa* PAO1 delta TonB), careciendo por lo tanto de uno de los principales componentes necesarios para la absorción activa de sideróforos en la célula.

La Tabla 1 muestra la eficacia *in vitro* para sideróforos monobactámicos BAL30072 (3-hidroxipiridinona) y NPI-1233 (3-hidroxipiridinona), así como monobactámicos no-sideróforos según la invención (benzamidinas) contra *P. aeruginosa* PAO1 y un mutante isogénico de esta cepa deficiente en tonB (*P. aeruginosa* PAO1 delta TonB).

Tabla 1: determinación de MIC* con *P. aeruginosa* PAO1 y *P. aeruginosa* PAO1 delta tonB

Cepa	<i>P. aeruginosa</i> PAO1	<i>P. aeruginosa</i> PAO1 delta tonB	Efecto de eliminar Ton B
Antibiótico	MIC (µg/ml)		
BAL30072 [D2, Ejemplo 1]	0.25 - 1	16	16-64x menos susceptible
NPI-1233 [D1, Ejemplo 1]	0.125	32	256x menos susceptible
aztreonam	4	<= 0.125	Al menos 32x más

			susceptible
Compuestos de Invención			
NPI-1499 [Ejemplo 88]	1	≤ 0.063	Al menos 16x más susceptible
NPI-1399 [Ejemplo 93]	1	≤ 0.063	Al menos 16x más susceptible

* Concentración inhibidora mínima (*Minimum Inhibitory Concentration*)

La pérdida de TonB conduce a un alto aumento de la MIC para los monobactámicos sideróforos, debido al hecho de que la entrada de los antibióticos en la célula es dependiente del mecanismo de la absorción de hierro activo.

Por el contrario, para los monobactámicos no-sideróforos como el aztreonam y los compuestos de la invención (NPI) se observa claramente que los MIC disminuyen significativamente cuando se elimina TonB.

Por tanto, los investigadores han establecido claramente que los sideróforos (3-hidroxipiridinonas) como los descritos en D1 y D2 y los no-sideróforos de la invención (benzamidinas) difieren significativamente en el mecanismo de la absorción. Además, como se muestra a continuación, los resultados *in vivo* de los compuestos de la invención (benzamidinas) han resultado ser sorprendentemente superiores.

Datos comparativos *in vivo*

Modelos murinos de septicemia con diferentes patógenos son un medio bien establecidos para evaluar la eficacia antibacteriana *in vivo*.

La Tabla 2 muestra la eficacia *in vivo* del monobactámico sideróforo BAL30072, un compuesto con residuo 3-hidroxipiridinona como los que enseñan D1 y D2 (Ejemplo 1 de D2), aztreonam y diferentes compuestos según la invención (NPI) contra una cepa *P. aeruginosa* de tipo salvaje. El valor ED100 corresponde a la dosis individual de antibiótico (administrado 3 veces) que resulta en la supervivencia de los animales infectados (n = 5), en comparación con el control sin tratar (n = 5 animales) que muere dentro de las 24 horas que siguen a la infección intraperitoneal con la cepa *P. aeruginosa* Walter.

Tabla 2: Resumen de los resultados ED100 5 días después de la infección con *P. aeruginosa* Walter TP, por el experimento y el tratamiento (resultados combinados) en comparación con el valor MIC para los diferentes antibióticos contra *P. aeruginosa* Walter

Tratamiento	ED ₁₀₀ (mg/kg/dosis)							MIC (µg/ml)
	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 4	Exp. 5	Exp. 6	Rango	
Aztreonam	≤ 10.0	> 10.0					$\leq 10 - > 10.0$	4
BAL30072 [D2, Ejemplo 1]			> 8.0				> 8.0	0.25
NPI-1332 [Ejemplo 44A]	≤ 1.0	> 1.0	1.0		> 1.0		$\leq 1.0 - > 1.0$	1
NPI-1399 [Ejemplo 93]		1.0	2.0			> 2.0	$1.0 - > 2.0$	1

Tratamiento	ED ₁₀₀ (mg/kg/dosis)							MIC (µg/ml)
	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 4	Exp. 5	Exp. 6	Rango	
NPI-1423 [Ejemplo 96]				1.0			1.0	1
NPI-1484 [Ejemplo 107]					1.0		1.0	1
NPI-1486 [Ejemplo 108]					1.0	1.0	1.0	1
NPI-1499 [Ejemplo 88]						1.0	1.0	1
NPI-1501 [Ejemplo 89]						2.0	2.0	2

Aztreonam muestra una MIC 4 veces mayor en comparación con la mayoría de los compuestos NPI (según la invención) que se traduce en un ED100 10 veces mayor de aztreonam en comparación con los compuestos NPI, lo cual demuestra la mayor eficacia de los compuestos según la presente invención. El BAL30072 muestra un MIC 4 veces menor en comparación con la mayoría de los compuestos de NPI, sin embargo, el ED100 para BAL30072 es por lo menos 8 veces mayor en comparación con los compuestos de NPI. La buena eficacia *in vitro* de BAL30072 contra la cepa no se ha traducido pues en una buena eficacia *in vivo* contra este patógeno, quedando establecida la superior eficacia *in vivo* de los compuestos de la invención (benzamidinas) frente a los compuestos de tipo 3-hidroxipiridinona que se enseñan en los documentos D1 y D2.

La Tabla 3 muestra la eficacia *in vivo* del monobactámico sideróforo BAL30072, aztreonam y diferentes compuestos NPI (según la invención) contra una cepa *A. baumannii* de tipo salvaje. El valor ED100 corresponde a la dosis individual del antibiótico (administrado 3 veces) que resulta en la supervivencia de los animales infectados (n = 5) en comparación con el control sin tratar (n = 5 animales) que muere dentro de las 24 horas después de la infección intraperitoneal con *A. baumannii* ATCC 15308.

Tabla 3: Resumen de ED100 5 días después de la infección con *A. baumannii* ATCC 15308, por el experimento y el tratamiento (resultados combinados) en comparación con el valor MIC para los diferentes antibióticos contra *A. baumannii* ATCC 15308

Tratamiento	ED ₁₀₀ (mg/kg/dosis)				MIC (µg/ml)
	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Consensus ^a	
Aztreonam	30			30	32
BAL30072 [D2, Ejemplo 1]		8		8	0.25
NPI-1332 [Ejemplo 44A]	≤3	2		2	1
NPI-1399 [Ejemplo 93]		2	2	2	2
NPI-1423 [Ejemplo 96]			1	1	2
NPI-1484 [Ejemplo 107]			2	2	2

Tratamiento	ED ₁₀₀ (mg/kg/dosis)				MIC (µg/ml)
	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Consensus ^a	
NPI-1486 [Ejemplo 108]			1	1	0.5
NPI-1499 [Ejemplo 88]			2	2	1

a) Cuando sea posible, los valores de consenso se determinaron sobre la base de los valores ED100 definitivos (excluyendo los valores ≤ cuando se disponía de un valor ED100 definitivo de un régimen de dosificación con concentraciones de ensayo más bajas)

Aztreonam muestra un MIC 16-64 veces mayor en comparación con los compuestos NPI (según la invención) que se traduce en un ED100 entre 15 y 30 veces mayor de aztreonam en comparación con los compuestos de NPI. BAL30072 muestra un MIC 2-8 veces menor en comparación con la mayoría de compuestos NPI, sin embargo, el ED100 para BAL30072 es 4.8 veces mayor en comparación con los compuestos de NPI, quedando establecida la superior eficacia de los compuestos de la invención (benzamidinas) frente a los compuestos de tipo 3-hidroxipiridinona que se enseñan en los documentos D1 y D2. La buena eficacia *in vitro* de BAL30072 contra *A. baumannii* ATCC 15308 no se traduce en una buena eficacia *in vivo* contra este patógeno.

Los hallazgos con respecto a BAL30072 son corroborados por la literatura publicada. McPherson et al. estudiaron el efecto de pérdida de diferentes receptores de sideróforos TonB dependiente de *P. aeruginosa* PAO1 en la eficacia de monobactámicos sideróforos MC-1 y BAL30072 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23027195>) con resultados de MIC que se muestra en la Tabla 5 de este documento. La pérdida del gen del receptor de sideróforo TonB dependiente piuA conduce a un aumento de 4 veces en el MIC de BAL30072 en condiciones de prueba estándar. Un doble mutante en dos genes del receptor de sideróforo TonB dependientes piuA y pirA (PA0931) conduce a un aumento de 8 veces y un aumento de 16 veces en el MIC de BAL30072 en condiciones de prueba estándar y condiciones de prueba con bajo hierro, respectivamente, y un triple mutantes muestra MICs 16 y 32 veces mayores en comparación con la de tipo salvaje PAO1. La dependencia que presenta la eficacia a la presencia de estos dos receptores de sideróforos también se observa para el monobactámico sideróforo MC-1. Por el contrario, el MIC para el monobactámico no-sideróforo aztreonam no se ve influenciado por la pérdida de cualquier receptor de sideróforos.

Estos datos confirman con claridad que los monobactámicos sideróforos (3-hidroxipiridinonas de los documentos D1 y D2) y no-sideróforos (benzamidinas de la presente invención) difieren significativamente en el mecanismo de la absorción.

La eficacia *in vivo* más débil de BAL30072 (3-hidroxipiridinonas del tipo que enseñan D1 y D2) contra las cepas ensayadas en comparación con los compuestos NPI (benzamidinas de la presente invención), a pesar de una mejor eficacia *in vitro* de los monobactámicos sideróforos, solo puede considerarse sorprendente.