

Señora

Edna Marcela Ramirez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E.

S.

D.

Referencia: Solicitud de Patente de Invención denominada
“COMPUESTOS”.

Asunto: Respuesta al oficio No. 2587 del 21 de febrero de 2023

Expediente No. NC2020/0016080

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma obrando en mi calidad de apoderado de **SPERO THERAPEUTICS, INC.**, doy respuesta al Oficio No. 2587 del 21 de febrero de 2023 bajo los siguientes términos:

1. Reivindicaciones relativas a un uso

El examinador objeta las reivindicaciones 17-20 argumentando que no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman el uso de los compuestos reclamados como medicamentos en infecciones bacterianas.

Con el fin de subsanar la objeción del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han eliminado las reivindicaciones objetadas.

2. De la solicitud de patente

2.1. Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones, argumentando lo siguiente:

“Esta oficina informa que el término “opcionalmente sustituido” no es conciso, ya

que no delimita de forma correcta la materia que se desea proteger.

De igual forma, el término, “forma protegida” no está sustentado en la descripción, ya que puede incluir compuestos que cumplan dicha función y no estén debidamente descritos.”

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han hecho las siguientes modificaciones y correcciones:

La reivindicación original 13 es ahora la reivindicación 1.

Se han añadido nuevas reivindicaciones 2 y 3, referentes a estereoisómeros del compuesto de fórmula (II), concretamente se corresponden con los compuestos de fórmula (IIa) y (IIb) en las páginas 25 y 26 de la solicitud tal y como originalmente presentada.

Se han eliminado las reivindicaciones 1 a 12, 14 y 16 a 20. Las restantes reivindicaciones y sus dependencias se han reenumerado.

Todas las enmiendas encuentran base en la solicitud tal y como originalmente presentada, y por lo tanto no hay adición de materia.

Nos permitimos indicar que la materia remanente de la solicitud originalmente presentada, será tramitada en una solicitud divisionaria, cuya materia no se solapará con las reivindicaciones de la presente solicitud.

3. Examen de Patentabilidad

3.1. Nivel Inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de la reivindicación 1 a la luz de las enseñanzas combinadas de WO2016/083531 (en adelante D1) y WO2015/135976 (en adelante D2), argumentando que:

“La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en la presencia de otros residuos en R1.

No hay evidencia de que el incluir específicamente las definiciones de R1 proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la disminución de la toxicidad renal ya había sido previsto en dicho documento (pág. 2: último párrafo).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 para proporcionar otros derivados de polimixina B alternativos?

Sin embargo, el incluir residuos de fenilalanina, leucina, norleucina, etc. para disminuir a toxicidad de esta clase de compuestos ya está divulgado en D2 que se refiere a (la inclusión de dichos residuos para obtener compuestos efectivos con menos toxicidad (tabla 6C)

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los residuos aminoácidos del D2 en los compuestos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.”

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta las siguientes observaciones y aclaraciones:

El solicitante respetuosamente discrepa por lo siguiente: los compuestos de la fórmula (II) no son en absoluto obvios en vista del estado de la técnica citado, como mínimo por los motivos expuestos a continuación. En la presente solicitud de patente se muestra que los compuestos de la presente invención tienen una baja citotoxicidad, equilibrada con niveles aceptables de fármaco en el riñón después de la administración parenteral de los mismos (véase la página 2, línea 23 en adelante). Se muestra que los compuestos de la presente invención son superiores, tanto con respecto a la polimixina B, así como con respecto a los compuestos de polimixina modificados conocidos en la técnica, que incluyen los previamente reportados por los presentes inventores.

Los compuestos de la fórmula (II) tienen un núcleo de nonapéptido de polimixina, y dentro de dicho núcleo los aminoácidos en las posiciones 6 y 7 deben ser D-fenilalanina y leucina, respectivamente (véase la reivindicación 1 y por ejemplo en la página 11, líneas 11 a 13 y la página 15, líneas 7 a 10). El grupo del extremo N tiene un grupo γ -aminopropilo que está

sustituido en la posición β con 3-cloro-fenilo (véase también la presente solicitud en la página 6, línea 22 en adelante).

D1 (WO 2016/083531) es un documento del estado de la técnica relevante, citado por el examinador internacional. Este es un caso anterior de algunos de los inventores de la presente solicitud.

Los compuestos de la reivindicación 1 se diferencian de los compuestos de D1 dentro del núcleo de nonapéptido. El grupo del extremo N de los compuestos de la fórmula (II) tampoco se describe en D1. Al menos por estos motivos los compuestos de la reivindicación 1 tienen novedad con respecto a D1.

D1 requiere compuestos de polimixina que estén sustituidos en las posiciones 6 y 7 del núcleo (véase la reivindicación 1 de D1, y página 2, líneas 3 a 9 de la presente solicitud, donde se comenta sobre D1). En particular, D1 no permite que el núcleo corresponda con el de la polimixina B natural. Por lo tanto, la posición 6 no puede ser fenilalanina y/o la posición 7 no puede ser leucina. Por consiguiente, existe una diferencia en los núcleos de los compuestos entre la invención y el estado de la técnica representado por D1.

D1 no divulga ningún compuesto donde el grupo del extremo N posea un grupo 3-cloro-fenilo. Los compuestos de las presentes reivindicaciones también son novedosos con respecto a D1 por este motivo. El examinador europeo identificó a los compuestos de ejemplo 39, 50 y 51 en D1 como relevantes (de D1 en la Tabla 1 en las páginas 106, 109 y 110); sin embargo, ninguno de ellos tiene un grupo 3-cloro-fenilo en el extremo N.

El compuesto 39 de D1 tiene un grupo del extremo N que es γ -aminopropilo sustituido en la posición β con fenilo. Los compuestos de la invención requieren que el grupo γ -aminopropilo esté sustituido con 3-Cl-fenilo. El compuesto 39 también se diferencia del compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con la presente invención, en que tiene un residuo de D-ciclohexilalanina (D-CHA) en la posición 6 del núcleo, mientras que se requiere D-fenilalanina en el presente caso.

El compuesto 50 de D1 también se diferencia de los compuestos de la fórmula (II) en que tiene un residuo de D-ciclohexilalanina (D-CHA) en la posición 6 del núcleo. El grupo del extremo N del compuesto 50 es γ -aminopropilo sustituido en la posición β con 4-Cl-fenilo. Los compuestos

de la presente invención requieren un 3-Cl-fenilo como sustituyente del grupo γ -aminopropilo.

El compuesto 51 es el diaestereómero del compuesto 50. Por lo tanto, este compuesto también se diferencia de los compuestos de la invención en tanto el grupo del extremo N como el aminoácido en la posición 6 del núcleo cíclico.

Los ejemplos de trabajo y de referencia en el presente caso muestran que los compuestos de la presente invención – los cuales tienen un grupo del extremo N que es γ -aminopropilo sustituido en β con 3-Cl-fenilo – tienen propiedades biológicas inesperadamente mejoradas en comparación con análogos estructurales cercanos, y en comparación con los ejemplos de trabajo de D1, que incluyen uno de los compuestos destacados por el examinador europeo (compuesto 50).

En primer lugar, los ejemplos de trabajo muestran que el grupo 3-cloro-fenilo proporciona actividad biológica mejorada en comparación con los isómeros de 2-cloro- y 4-cloro-fenilo.

En segundo lugar, los ejemplos de trabajo muestran que los compuestos que tienen D-fenilalanina en la posición 6 tienen actividad biológica mejorada en comparación con aquellos compuestos que tienen un residuo de D-ciclohexilalanina (D-CHA) en esta posición.

Los datos relevantes se tratan a continuación y se resumen en los Anexos 1 y 2.

Datos comparativos - Regioisómeros

La solicitud muestra que el patrón de sustitución de 3-Cl – en comparación con las formas de 2-Cl y 4-Cl – bien mejora la actividad microbiana contra un panel de microorganismos de prueba, o bien reduce la toxicidad. Los datos están disponibles en la Tabla 2 en la página 115 en adelante de la solicitud, y se muestran en el Anexo 1 adjunto a esta respuesta.

El compuesto de 3-Cl-Ph – Ejemplo 5 – tiene menores valores de MIC (mayor actividad antimicrobiana) en comparación con el compuesto de 2-Cl-Ph – Ejemplo de referencia 3 – y toxicidad reducida y menores niveles renales en comparación con el compuesto de 4-Cl-Ph – Ejemplo de referencia 1.

La tendencia en los datos también se repite para los diaestereómeros, como también se muestra en el Anexo 1, con los Ejemplos de referencia 2 y 4 y el Ejemplo 6 que son los diaestereómeros

del Ejemplos de referencia 1 y 3 y el Ejemplo 5, respectivamente. Nuevamente, el compuesto de 3-Cl-Ph tiene el mejor equilibrio de actividad antimicrobiana alta, citotoxicidad reducida y los niveles renales más bajos.

Datos comparativos - Comparación con D1

La solicitud también muestra que los compuestos de la presente invención tienen actividad mejorada con respecto a los compuestos de D1. Estos datos están disponibles de la Tabla C en la página 12 en adelante de la presente solicitud, y se muestra en el Anexo 2 adjunto a esta respuesta.

La Tabla C muestra la citotoxicidad y los niveles renales para una serie de compuestos estructuralmente relacionados, que incluyen el Ejemplo 5 del presente caso, que se compara con el Ejemplo de referencia 1 del presente caso y el compuesto 50 de D1.

El Ejemplo 5 y el Ejemplo de referencia 1 se diferencian en la localización del sustituyente de Cl en el anillo de fenilo. El Ejemplo de referencia 1 y el compuesto 50 de D1 solo se diferencian en el residuo de aminoácido en la posición 6. El Ejemplo de referencia 1 – en común con el Ejemplo 5 – tiene D-fenilalanina en esta posición, mientras que el compuesto 50 de D1 tiene D-ciclohexilalanina (D-CHA).

El Ejemplo 5 de la presente invención tiene una menor citotoxicidad y un menor nivel renal que el Ejemplo de referencia 1, que a su vez tiene menor citotoxicidad y un menor nivel renal que su relación estructural, el compuesto 50 en D1. Por consiguiente, estos datos muestran que la localización del sustituyente de Cl en la posición 3 del anillo de fenilo reduce los niveles renales y la citotoxicidad, y similarmente el sustituir el residuo D-ciclohexilalanina con D-fenilalanina también reduce los niveles renales y la citotoxicidad.

Similarmente, para destacar la ventaja de alejarse de D1, el Ejemplo de referencia 9 tiene una menor citotoxicidad y un menor nivel renal que su relación estructural, el compuesto 58 en D1. Estos compuestos también se diferencian solo en la naturaleza del residuo de aminoácido en la posición 6. El compuesto de referencia 9 tiene D-fenilalanina en esta posición – en común con el Ejemplo 5 – mientras que el compuesto 50 de D1 tiene D-ciclohexilalanina (D-CHA).

Ventajas de la presente invención

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención proporcionan rendimiento biológico

mejorado con respecto a los compuestos de D1, así como análogos estructurales cercanos. En particular, los compuestos de la presente invención muestran una reducción en la citotoxicidad y los niveles renales, junto con una elevada actividad antimicrobiana. Esta ventaja se demuestra con respecto a los ejemplos de trabajo de D1 y los análogos estructurales cercanos.

Dicha actividad es inesperada, y no se enseña ni sugiere por D1. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención tienen actividad inventiva con respecto al estado de la técnica:

Actividad Inventiva en vista de D1

En vista de D1, y los datos presentados en el presente caso, el problema técnico objetivo se puede formular como la provisión de compuestos que tienen citotoxicidad y niveles renales reducidos, junto con elevada actividad antimicrobiana.

D1 busca de manera amplia proporcionar compuestos que tengan actividad antimicrobiana junto con una reducida citotoxicidad (véase D1 en la página 3, líneas 3-7 y página 8, línea 24 en adelante).

El objetivo principal de D1 es proporcionar compuestos derivados de polimixina para su uso en el tratamiento. En particular, D1 se centra en los compuestos de polimixina que tienen sustituciones en las posiciones 6 y/o 7 dentro del núcleo cíclico. Por lo tanto, D1 busca modificar los residuos que están presentes dentro del núcleo de polimixina B, y otros núcleos naturales, tales como colistina. Por lo tanto, los compuestos de D1 no pueden tener núcleos cíclicos naturales. De hecho, D1 establece explícitamente que sus compuestos no comparten residuos de aminoácidos con la polimixina B en la posición 6 y/o 7 (véase la página 7, líneas 34-40).

Es un elemento esencial de D1 que el núcleo del compuesto **no** es un núcleo de polimixina B. Un experto no buscaría modificar un compuesto de variante, tal como el Ejemplo 50, para sustituir los residuos de aminoácidos en las posiciones 6 y/o 7 para dar un núcleo cíclico natural. Esto iría en contra de la enseñanza expresa de D1.

Aunque D1 describe y ejemplifica la modificación de los grupos del extremo N de una polimixina, esto no conduce a los compuestos de la invención, ya que esta enseñanza se debe tomar conjuntamente con el requisito de que los residuos de aminoácidos en las posiciones 6 y/o 7 deben estar sustituidos, y no pueden ser los residuos naturales de polimixina B.

No sería obvio sustituir los residuos de aminoácidos modificados en las posiciones 6 y 7 de los compuestos de D1 con los residuos naturales de polimixina B. Un experto no habría hecho, ni se habría visto motivado a realizar dicho cambio, con la esperanza de obtener un compuesto que tuviera una citotoxicidad reducida y niveles renales reducidos, junto con elevada actividad antimicrobiana. Un experto no hubiera tenido esa esperanza, ya que D1 enseña explícitamente **contra** el uso de residuos naturales en ambas posiciones 6 y 7.

Además, aunque un experto hubiera modificado los compuestos de D1, tal como el Ejemplo 50, tampoco habría llegado a los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención tienen un patrón de sustitución específico, y requieren 3-Cl-fenilo como sustituyente β para el grupo γ -aminopropilo del extremo N. Dicho patrón no se sugiere por D1, y ciertamente no hay ninguna indicación de que este regioisómero tenga citotoxicidad y niveles renales reducidos, junto con elevada actividad antimicrobiana.

Por lo tanto, respetuosamente se indica que los compuestos de la invención tienen actividad inventiva con respecto a D1.

Actividad Inventiva en vista de D1 en combinación con D2 a D6

Para completar lo anterior, se indica que la combinación de D1 con cualquiera de D2 a D6 tampoco conduciría a los compuestos de la presente invención. D2 a D6 son documentos del estado de la técnica, ya citados por el examinador internacional en el informe y opinión de búsqueda internacional.

D2 (WO 2015/135976) también busca proporcionar compuestos que tienen actividad antimicrobiana junto con una reducida citotoxicidad (véase D2 en la página 3, líneas 35-39). D2 sugiere modificaciones al extremo N de un nonapéptido de polimixina B para mejorar la actividad antimicrobiana y para citotoxicidad reducida.

Los ejemplos de trabajo y comparativos en el presente caso muestran que los compuestos de la invención tienen actividad mejorada con respecto a los compuestos de D2 (véase la Tabla B y la discusión en las páginas 6 y 7 del presente caso). Aquí, los compuestos de la invención tienen citotoxicidad reducida con respecto a aquellos compuestos de D2, y también menores niveles renales.

Simplemente no existe indicio alguno en D2 hacia un compuesto que tenga un 3-Cl-fenilo como sustituyente β en un grupo γ -aminopropilo del extremo N. En realidad, donde un grupo fenilo esté presente en los Ejemplos de trabajo de D2, ese grupo fenilo es un sustituyente α en un grupo γ -aminopropilo del extremo N (véase el compuesto D6 de D2 como se muestra en la Tabla B, y también los compuestos D3 a D5 en la Tabla 4A en las páginas 92 y 93 de D2).

Tampoco D3 (documento de patente WO 2017/054047) ni D4 (US 2012/0316105) son particularmente relevantes, ya que se refieren al uso de decapeptidos modificados, en vez de a los compuestos de nonapéptido de la presente invención. Los grupos del extremo N usados en D3 y D4 tampoco son los de la presente invención (véase la Tabla 1 de D1 en la página 18 en adelante, y la Tabla 1 de D4 en la página 52 en adelante).

D3 también enseña explícitamente cambios al núcleo de polimixina en la posición 6 y 7 (véase la reivindicación 1 y los ejemplos de trabajo enumerados en la Tabla 1 en la página 18 en adelante). Esto refuerza la enseñanza de D1 de retener aminoácidos en estas posiciones que no son los de polimixina B.

D5 (documento de patente WO 2016/166103) describe el uso de nonapéptidos de polimixina modificados. El grupo del extremo N es un α -aminoácido modificado (véanse los compuestos de ejemplo en la Tabla 2 en la página 31 en adelante de D5). Estos grupos del extremo N son bastante diferentes de los del caso presente, que requieren funcionalidad amino para estar localizados en la posición γ . D5 no ofrece enseñanza relevante que condujera a un experto a modificar los compuestos de D1 para obtener los compuestos de la invención.

D6 (Koh *et al.*) es un artículo de revisión y simplemente trata el trabajo de D4. No proporciona ninguna enseñanza que condujera a los compuestos de la presente invención,

Por consiguiente, se indica respetuosamente que los compuestos de la invención tienen actividad inventiva en vista de D1, en combinación con uno cualquiera de D2 a D6.



4. Conclusiones

En consecuencia, por todas las razones aquí expuestas, el Solicitante respetuosamente considera subsanadas las objeciones con el nuevo conjunto de reivindicaciones y los argumentos ahora presentados. Por lo tanto, le pedimos amablemente al examinador que considere su opinión y conceda la patente para la presente invención, por lo que queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero.

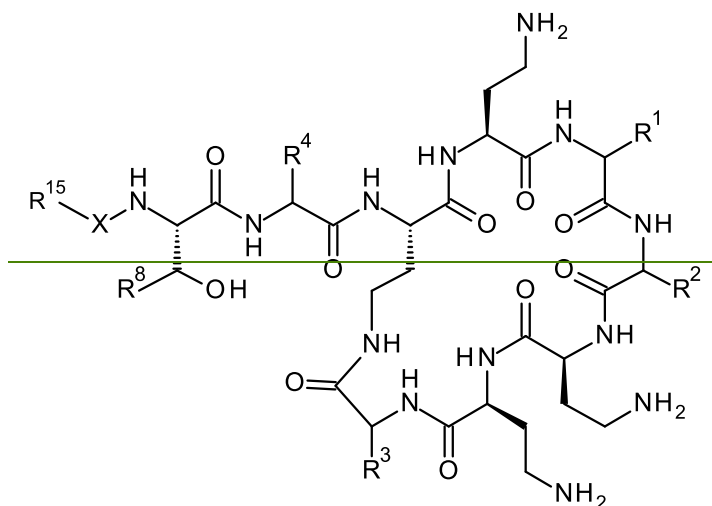
C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

Anexos: Comprobante de pago por modificación voluntaria de la solicitud.
Capítulo reivindicatorio modificado en control de cambios.
Capítulo reivindicatorio modificado en limpio.
Anexos 1 y 2

REIVINDICACIONES

1. — Un compuesto de Fórmula (I):



5 — en la que:

-X— representa -C(O)-;

-R¹— junto con el grupo carbonilo y nitrógeno alfa al carbono al que está unido, es un residuo de fenilalanina, leucina, norleucina, valina o norvalina;

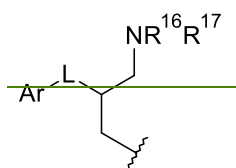
-R²— es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

10 -R³— junto con el grupo carbonilo y nitrógeno alfa al carbono al que está unido, es un residuo de treonina;

-R⁴— junto con el grupo carbonilo y nitrógeno alfa al carbono al que está unido, es Dap;

-R⁸— es hidrógeno o metilo; y

15 -R¹⁵— es un grupo:



— en la que:

~~-R¹⁶ es hidrógeno;~~

~~-R¹⁷ es hidrógeno;~~

~~-L es un enlace covalente o metileno;~~

5 ~~-Ar es arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo sustituido
y sales, solvatos y formas protegidas de los mismos.~~

10 2. — ~~El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -R¹, junto con
el grupo carbonilo y nitrógeno alfa al carbono al que está unido, es un residuo de
fenilalanina o leucina.~~

15 3. — ~~El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en
el que -R², junto con el grupo carbonilo y nitrógeno alfa al carbono al que está
unido, es un residuo de leucina, aminobutirato, iso-leucina, treonina, valina o
nor-valina.~~

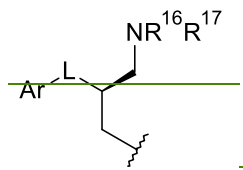
20 4. — ~~El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que -R², junto con
el grupo carbonilo y nitrógeno alfa al carbono al que está unido, es un residuo de
leucina o aminobutirato.~~

5. — ~~El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones
anteriores, en el que -R⁴ junto con el grupo carbonilo y nitrógeno alfa al carbono
al que está unido, es L-Dap.~~

25 6. — ~~El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones~~

anteriores, en el que R^8 es metilo.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{15} es:



8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que L es un enlace covalente.

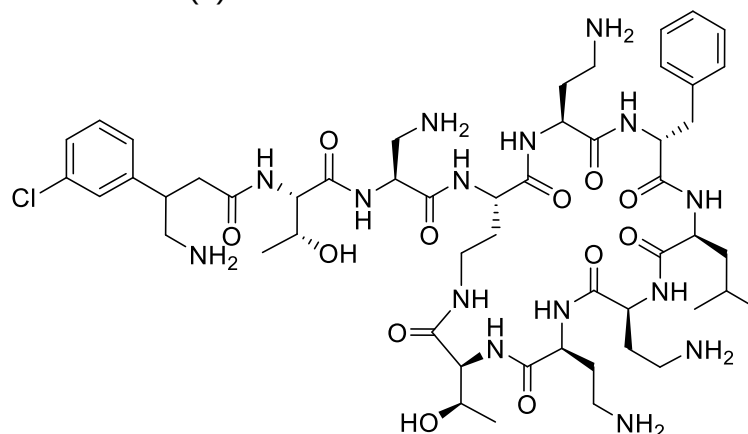
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que L es metileno.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el fenilo sustituido con uno o dos grupos R^S , donde cada R^S se selecciona independientemente de halo, alquilo, haloalquilo y arilo.

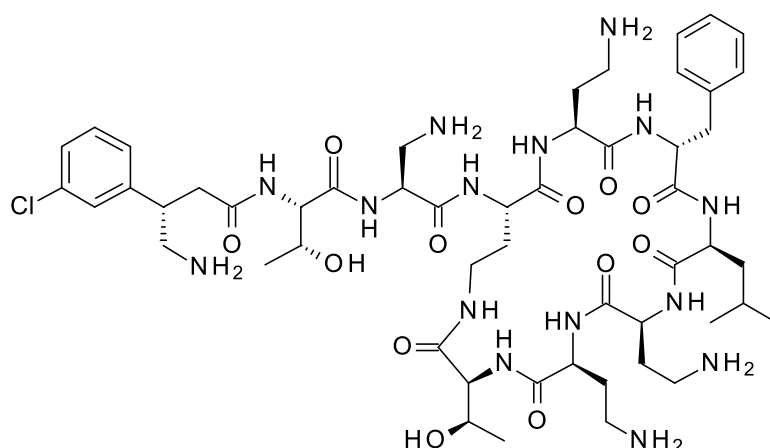
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el fenilo sustituido con uno o dos grupos R^S , donde cada R^S se selecciona independientemente de cloro, propilo, fenilo y tiofenilo.

13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es



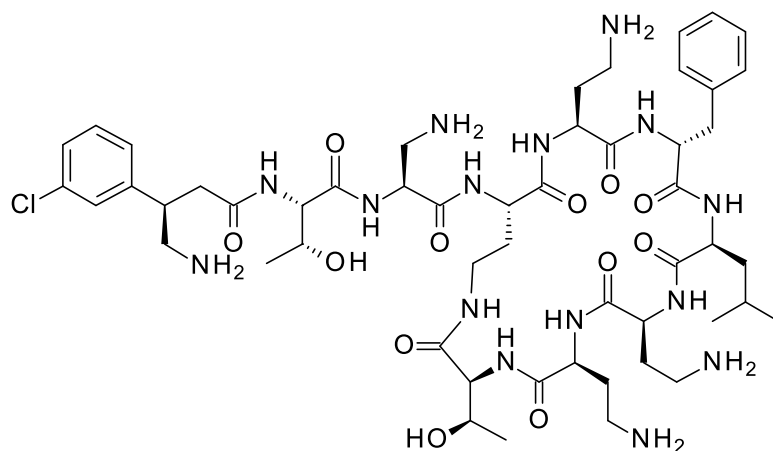
y sales, solvatos y formas protegidas del mismo.

5



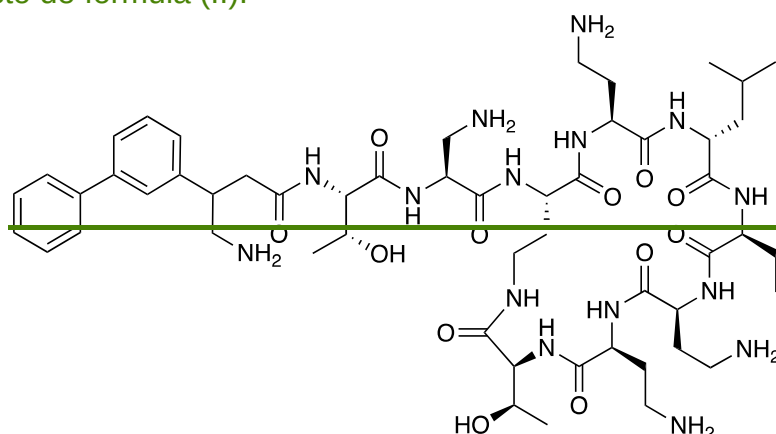
y sales, solvatos y formas protegidas del mismo.

10



y sales, solvatos y formas protegidas del mismo.

~~14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (II):~~



5

~~y sales, solvatos, profármaco y formas protegidas del mismo.~~

~~415. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 314, opcionalmente junto con~~
~~con~~ uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10

~~16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 para su~~

uso en un método de tratamiento o profilaxis.

17. — Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 para su uso en un método para tratar una infección microbiana.

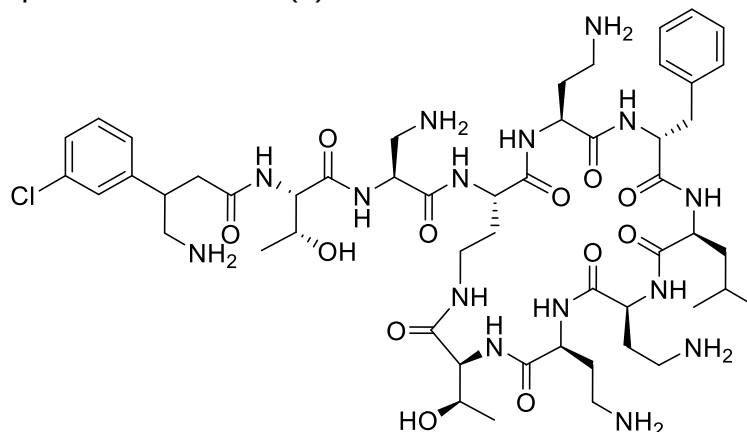
18. — Un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la infección es una infección bacteriana.

19. — Un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la infección bacteriana es una infección bacteriana gramnegativa.

20. — Un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en el que la infección bacteriana gramnegativa se selecciona de *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Yersinia pseudotuberculosis* y otras Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, bacterias de ácido acético, *Legionella* y alfa-proteobacterias.

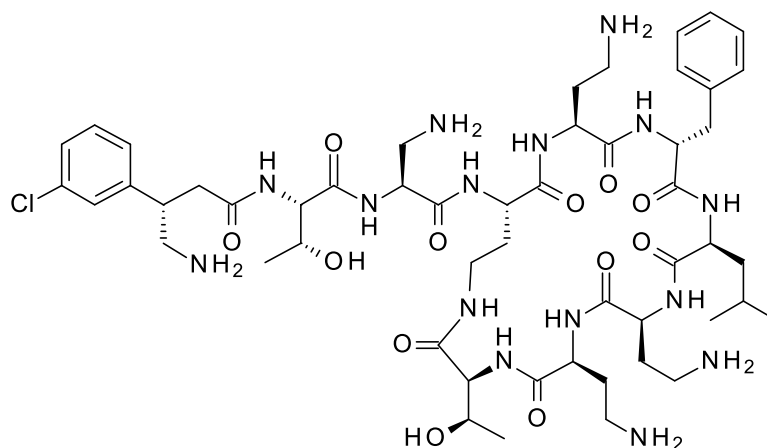
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II):



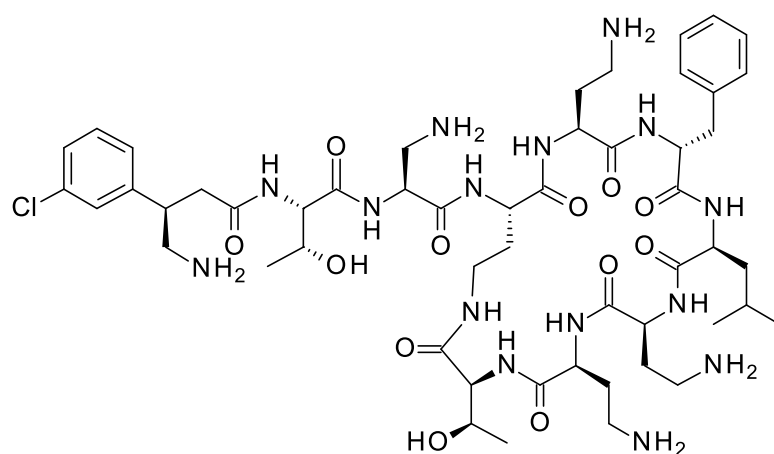
5 y sales, solvatos y formas protegidas del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es el compuesto:



10 y sales, solvatos y formas protegidas del mismo.

3. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es el compuesto:



y sales, solvatos y formas protegidas del mismo.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo
- 5 con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, opcionalmente junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Anexo 1 - Datos de regioisómeros - 2-, 3- y 4-Cl-Fenilo

Los datos que siguen están disponibles de la Tabla 2 en la página 115 en adelante. El compuesto de 3-Ph tiene menores valores de MIC en comparación con el compuesto de 2-Ph, y toxicidad reducida y menores niveles renales en comparación con el compuesto de 4-Ph. Este efecto se observa para ambos conjuntos de diaestereómeros. Los Ejemplos 5 y 6 son compuestos de la invención (como se expone en las reivindicaciones 2 y 3, respectivamente).

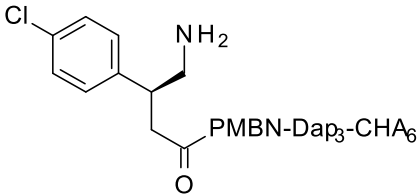
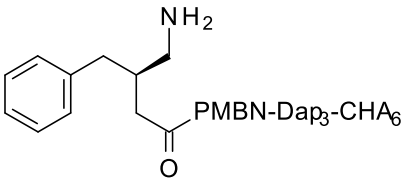
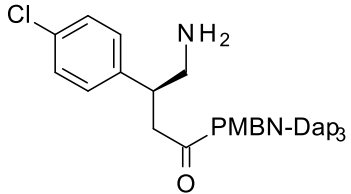
Ex.	Cl-substn	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>		HK-2 rel to PMB	4 hr kidney level (µg/g)*
		CA58	ATCC 25922	CA64	ATCC 13822	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747		
Ref. 1	4-Ph	4	0.125	8	0.125	0.25	0.06	0.06	0.06	8.8	267
Ref. 3	2-Ph	32	1	65	0.5	0.5	0.5	1	2	ND	ND
5	3-Ph	8	0.125	16	0.125	0.25	0.25	0.06	0.125	11.6	170

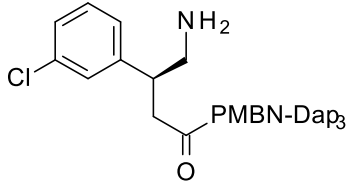
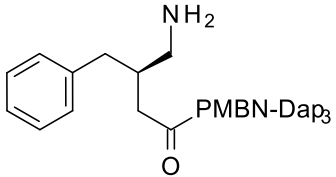
Ex.	Cl-substn	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>		HK-2 rel to PMB	4 hr kidney level (µg/g)*
		CA58	ATCC 25922	CA64	ATCC 13822	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747		
Ref. 2	4-Ph	8	0.25	2	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	7.2	538
Ref. 4	2-Ph	16	0.5	16	0.25	0.5	0.25	1	1	ND	ND

Ex.	Cl-substn	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>		HK-2 rel to PMB	4 hr kidney level (µg/g)*
		CA58	ATCC 25922	CA64	ATCC 13822	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747		
6	3-Ph	8	0.125	8	0.125	0.5	0.125	0.5	0.5	7.8	381

Anexo 2 - Datos de la comparación con D1

Los datos que siguen están disponibles de la Tabla C de la solicitud, en la página 12 en adelante. El compuesto de ejemplo 5 de la invención tiene una menor citotoxicidad y un menor nivel renal que el Ejemplo de referencia 1, que a su vez tiene una menor citotoxicidad y un menor nivel renal que su relación estructural, el compuesto 50 en D1. Similarmente, para destacar la ventaja de alejarse de D1, el Ejemplo de referencia 9 tiene una menor citotoxicidad y un menor nivel renal que su relación estructural, el compuesto 58 en D1.

Compuesto	Estructura	Citotoxicidad	Nivel de fármaco en el riñón (µg/g de riñón, 4h)
Compuesto de referencia 50 Documento WO2016/083531		7.4	463
Compuesto de referencia 58 Documento WO 2016/083531		5.2	212
Ejemplo de referencia 1		8.8	268

Compuesto	Estructura	Citotoxicidad	Nivel de fármaco en el riñón (µg/g de riñón, 4h)
Ejemplo 5	 The structure shows a 4-chlorophenyl ring attached to a chiral carbon. This carbon is also bonded to an amino group (NH₂) and a -CH₂-C(=O)-PMBN-Dap₃ group.	11.6	170
Ejemplo de referencia 9	 The structure shows a benzyl group attached to a chiral carbon. This carbon is also bonded to an amino group (NH₂) and a -CH₂-C(=O)-PMBN-Dap₃ group.	12.0	159



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0016080
Recibo: 23-189996
Fecha: 05/07/2023

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
CC: 79.339.809
Pago PSE No: 844095
CUS: 27945591

Patente PCT
COMPUESTOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000