

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2023/0013362**, solicitud de patente de invención a favor de **FEDORA PHARMACEUTICALS INC.**, Título: **COMPUESTOS DE LACTIVICINA, SU PREPARACIÓN Y USO COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

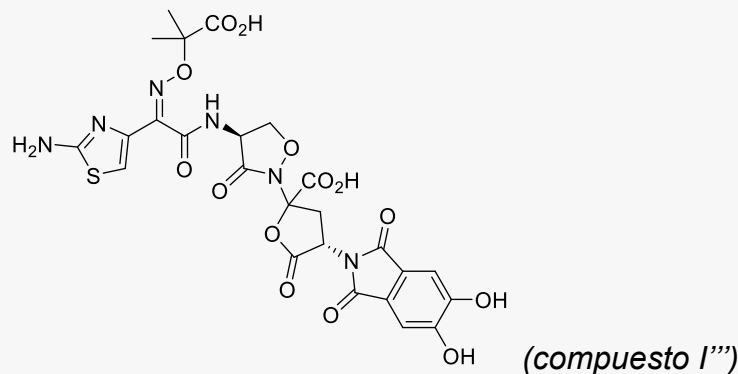
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 13816 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 8 de agosto de 2024.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Modificaciones presentadas

El examinador indica que *“Revisadas las modificaciones a la solicitud objeto de estudio, las cuales fueron radicadas el 05 de marzo de 2024 y el 3 de julio de 2024, bajo los números NC2024/0002749 y NC2024/0008837, respectivamente, ambas modificaciones conformadas por 24 reivindicaciones y teniendo en cuenta lo*

señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina no acepta las modificaciones propuestas, cuando en ellas se adiciona la siguiente característica:



está excluido de la fórmula (I).

Lo anterior teniendo en cuenta que la inclusión de un disclaimer para superar el requisito de novedad sólo aplica cuando la materia excluida se divulga en un documento que no pertenece al campo técnico de la solicitud”.

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar mi total desacuerdo con dicha apreciación ya que considerando lo descrito en la **GUÍA PARA EXAMEN DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD** en su apartado de “Disclaimer”, en donde se establece que:

“4.6.7. Disclaimer

Un disclaimer se utiliza cuando un elemento cubierto dentro del alcance de las reivindicaciones carece de novedad y el solicitante, mediante una limitación elimina de dicho alcance la materia carente de novedad. Siendo así, el examinador podrá permitir que **el alcance de una reivindicación se limite, en respuesta a una objeción presentada por la Oficina, usando un disclaimer para excluir alguna característica técnica,** sólo en los siguientes casos:

- **para restringir la reivindicación, después de una objeción presentada por falta de novedad, con el fin de restaurar la novedad.** Por ejemplo: “... excepto los compuestos en los cuales R es amida”; y

- *para retirar materia que no se considera invención o que se encuentra excluida de patentabilidad y está presente en la reivindicación inicial.”* (subrayado y negrilla fuera de texto)

De acuerdo con lo anterior y contrario a lo establecido por el Examinador en el Oficio No. 13816, queda claramente evidenciado que la característica incluida en la reivindicación 1 de las reivindicaciones modificadas y presentadas en modificaciones voluntarias el 05 de marzo de 2024 y el 3 de julio de 2024, en donde se **excluye el compuesto I”**, cumple de forma total y completa con los requerimientos establecidos para la aceptación de un disclaimer ya que se está incluyendo con el fin de **limitar el alcance de la reivindicación**, después de una objeción presentada por falta de novedad, con el fin de restaurar la novedad, lo cual está claramente permitido por la práctica de patentes en Colombia. Por lo cual, el disclaimer mencionado **debió ser aceptado** toda vez que cumplía con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión Andina 486 y es una práctica ampliamente utilizada para este tipo de restricciones a las reivindicaciones.

Ahora bien, con respecto a lo indicado por el examinador en cuanto a que “la inclusión de un disclaimer para superar el requisito de novedad sólo aplica cuando la materia excluida se divulga en un documento que no pertenece al campo técnico de la solicitud”, es **completamente contradictorio** con lo indicado en la primera parte del numeral 4.6.7. que establece que el disclaimer se puede utilizar “**para restringir la reivindicación, después de una objeción presentada por falta de novedad, con el fin de restaurar la novedad.** Por ejemplo: “... excepto los compuestos en los cuales R es amida (...)” mencionado anteriormente ya que, es evidente que los documentos **D1** y **D2** citados en el oficio técnico pertenecen al campo técnico de la presente solicitud y además divulgan el compuesto excluido de la reivindicación 1. De la misma manera, ¿qué sentido tendría utilizar un disclaimer para excluir materia que pertenece **a otro campo técnico**? Precisamente la utilización de un disclaimer tiene como objetivo excluir materia que se encuentra en documentos del mismo campo técnico de la solicitud mediante una limitación negativa con el fin de superar una objeción por falta de novedad.

Por lo cual, me permito señalar respetuosamente que esta apreciación no tiene ningún sentido y va en contra de lo establecido en la práctica de patentes en Colombia y a nivel mundial respecto al uso de disclaimers. Deseamos resaltar también que el uso de este disclaimer ha sido ampliamente aceptado en todas las jurisdicciones en donde esta solicitud se encuentra en trámite siendo la SIC la única oficina de patentes a nivel mundial en donde este disclaimer no ha sido aceptado. En este sentido y par mejor referencia de su despacho, adjuntamos copia de la reivindicación 1 de la solicitud concedida en **Australia** y las reivindicaciones actualmente pendientes ante la **EPO** en donde el uso de este disclaimer ha sido aceptado. Así mismo, en la solicitud de **PPH** basada en la concesión de la solicitud ante la **USPTO**, este disclaimer también fue debidamente aceptado. Deseamos enfatizar también que más allá de la “independencia de las patentes”, el uso de disclaimers es una práctica mundial e históricamente aceptada en el ámbito de las patentes de invención por lo que sorprende enormemente la posición de su despacho en rechazar el disclaimer utilizado.

En vista de lo anterior, se solicita amablemente considerar los argumentos presentados al respecto y retirar las objeciones realizadas.

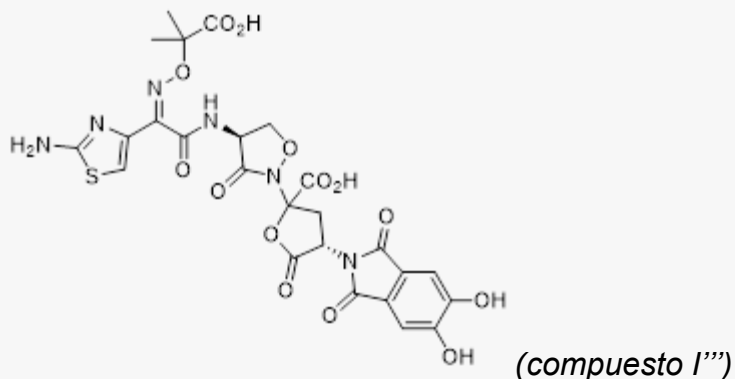
2. Modificación a las reivindicaciones

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Las antiguas reivindicaciones 15 a 18 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y por lo tanto, la numeración y dependencia de las reivindicaciones ha sido modificada de conformidad con las eliminaciones mencionadas.
- La reivindicación 1 ha sido modificada incluyendo la característica:

“y en donde el compuesto I”





está excluido de la fórmula (I).

- Se han modificado las reivindicaciones 10 y 11, de acuerdo con la modificación realizada a la reivindicación 1.
- La antigua reivindicación 25 (nueva reivindicación 21) ha sido modificada para eliminar las características preferentes y definir la materia a proteger.
- La antigua reivindicación 26 (nueva reivindicación 22) ha sido modificada para eliminar la referencia duplicada de “*tetrahidrofurano*” y reemplazarla por “*N-metilpirrolidin-2-ona*”. Esta modificación se encuentra sustentada en el párrafo [0098] de la solicitud PCT.
- La antigua reivindicación 28 (nueva reivindicación 24) ha sido modificada incluyendo la característica “*que comprende además la adición de una base a la reacción de acoplamiento*”, con el fin de dar mayor claridad a la materia a proteger.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas **no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente**. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486 y encuentra sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud.

3. Excepción de Patentabilidad

El examinador establece que *“...esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 15 a 17 no es patentable, toda vez que hacen referencia a métodos de tratamiento que no son patentables”*.

En este respecto, me permito señalar que las antiguas reivindicaciones 15 a 17 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo cual, se supera dicha objeción.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

El examinador establece que *“...la reivindicación 18 no se considera patentable teniendo en cuenta que reclaman el uso en un método para tratar y/o prevenir una enfermedad de los compuestos que la preceden”*.

En este respecto, me permito señalar que la reivindicación 18 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo cual, se supera dicha objeción.

5. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

El examinador establece que *“La reivindicación 22 no es clara porque a pesar de que se encuentra reclamada como reivindicación de método de preparación, no contiene todas las características técnicas esenciales que así lo definan con todas sus etapas, secuencias de reacción, reactivos intervinientes y/o condiciones particulares”*.

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar mi total desacuerdo con dicha objeción ya que las condiciones técnicas del método reclamado se encuentran claramente definidas en las antiguas reivindicaciones 25 a 28 (nuevas reivindicaciones 21 a 24) las cuales dependen directa e indirectamente de la antigua reivindicación 22 (nueva reivindicación 18). Por tanto, consideramos que el método reclamado se encuentra claramente definido e incluye las características técnicas esenciales para que un experto en la materia lo pueda ejecutar.

Considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las

disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese Despacho retirar las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

6. Novedad

El Examinador establece que las reivindicaciones **1 a 6** carecen de novedad a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1 y D2**.

A este respecto, me permito manifestar mi desacuerdo con dicha objeción ya que como se indicó previamente, la reivindicación **1** ha sido modificada excluyendo el compuesto I'' de la fórmula (I), el cual corresponde al compuesto 17 divulgado en **D1** y el compuesto LTV-17 de **D2**.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo descrito en la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad respecto al examen de novedad, en donde se indica que el examinador deberá evaluar si la invención es nueva o no, de la siguiente manera:

“- Definir cuáles son las características técnicas esenciales de la primera reivindicación independiente.

- Comparar, elemento por elemento, las características técnicas esenciales con las características de la materia divulgada en cada documento del estado de la técnica.

- Verificar, según la comparación anterior, si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad.” (negrilla y subrayado fuera del texto)

De lo anterior, podemos concluir que, considerando las modificaciones realizadas en el nuevo pliego reivindicatorio y al comprender que los compuestos reclamados en la presente invención no son idénticos a la información revelada por la técnica anterior citada, es más que claro que la invención es nueva en vista de las enseñanzas de **D1** y **D2**.

Ahora bien, me permito señalar que, **D1** describe que patógenos gramnegativos multirresistentes son una amenaza emergente para la salud humana, y abordar este desafío requerirá el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos. Además, divulga el compuesto **17**, el cual corresponde al **compuesto I'''** reclamado en la presente invención. Sin embargo, y como se indicó previamente, la reivindicación 1 ha sido modificada de tal forma que el **compuesto I''' ha sido excluido de la fórmula (I) actualmente reivindicada** en la presente invención. Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 es novedosa con respecto a **D1**, y sus reivindicaciones dependientes también lo son.

Por otro lado, **D2** revela que la modificación sideromímica de la lactivicina aumenta drásticamente la potencia contra los aislados clínicos de *Stenotrophomonas maltophilia* ampliamente resistentes a los medicamentos y específicamente se menciona el compuesto LTV-17, el cual corresponde con el **compuesto I'''** reclamado en la presente invención. Sin embargo, y como se indicó previamente, la reivindicación 1 ha sido modificada de tal forma que el **compuesto I''' ha sido excluido de la fórmula (I) actualmente reivindicada** en la presente invención. Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 es novedosa con respecto a **D2**, y sus reivindicaciones dependientes también lo son.

En este sentido, me permito señalar que **D1 y D2 no divulgan los mismos compuestos descritos en el Capítulo Reivindicatorio Modificado** y aquí adjunto, por lo que la materia aquí reclamada es totalmente novedosa. Además, me permito resaltar que la Guía de la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) establece que las invenciones revisten de novedad cuando **la invención reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica**, lo cual queda completamente demostrado en los argumentos anteriores y que, para el presente caso, el Examinador estableció que habían sido reveladas **en su totalidad por el arte previo citado**, lo cual como se demostró es incorrecto.

Es más, de acuerdo con la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, el Examinador debe **“verificar si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad”**, por lo tanto, al considerar los argumentos anteriormente expuestos, es evidente que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, es totalmente novedosa frente

a las enseñanzas de los documentos **D1 y D2** porque dichas anterioridades de ninguna manera divulgan la misma materia tal como se reclama actualmente. Por lo tanto, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

7. Nivel Inventivo

El Examinador establece que las reivindicaciones **7 a 14** carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento **D1**.

También establece que las reivindicaciones **19 a 28** carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **D3 y D1**.

En respuesta a lo anterior, deseo resaltar que la reivindicación **7** era dependiente de la antigua reivindicación **1**, por lo tanto, si la reivindicación **1** es inventiva, la reivindicación **7** también lo es en virtud de su dependencia.

Por lo tanto, el examen de nivel inventivo debería basarse únicamente en las reivindicaciones independientes que comprenden los elementos esenciales que resuelven el problema técnico planteado por la solicitud.

Por otro lado, y como se indicó previamente, la reivindicación **1** ha sido modificada y limitada a elementos específicos que permiten definir el compuesto reivindicado haciendo que la materia aquí definida difiera completamente de las enseñanzas de **D1**.

En primer lugar, me permito resaltar que contrario a lo establecido por el examinador en el Oficio que se contesta, los compuestos reivindicados son algo más que simples alternativas de los compuestos de la técnica anterior, ya que como es bien conocido para un experto en la técnica, diferentes compuestos farmacéuticos pueden tener actividades biológicas, efectos secundarios, etc. muy diferentes, aun cuando solo se hayan realizado modificaciones menores a partir de compuestos de la técnica anterior. Por lo cual, **es casi imposible para el experto en la materia hacer una predicción exacta del efecto resultante de las modificaciones estructurales menores sin ejercer habilidades inventivas.**

Asimismo, me permito señalar el hecho que los compuestos de la presente solicitud muestran “*efectos sorprendentes*” en relación con la técnica anterior. Por ejemplo, me permito dirigir la atención del examinador a los datos presentados en la descripción de la presente solicitud que muestran las actividades antibacterianas y los beneficios relacionados de los compuestos reivindicados obtenidos en las pruebas realizadas, tal como se encuentran divulgados en las Tablas 3 a 8, en donde se puede apreciar que los compuestos representativos de la presente invención presentaron actividad contra bacterias gramnegativas, incluidas cepas resistentes. Además, la Concentración Inhibidora Mínima (CIM) para los compuestos indicados contra cepas de tipo salvaje de *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* osciló entre **0,03 y >16 µg/ml**. También se encuentra que los compuestos fueron activos contra cepas resistentes de *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxitoca* y *Pseudomonas aeruginosa* y la CIM para estas cepas osciló entre **<0,015 y >16,0 µg/ml** (Ver Tablas 3 a 6). Del mismo modo, se encuentra que la CIM de los compuestos seleccionados se mejoró mediante el uso de Avibactam, y además, hubo una **reducción de 3 a 4 veces en la CIM** debido a la inhibición de la β -lactamasa por parte de Avibactam (Ver Tablas 7 y 8), lo que demuestra la actividad sinérgica de los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

En segundo lugar, con referencia al arte previo citado, me permito señalar que **D1** describe que patógenos gramnegativos multirresistentes son una amenaza emergente para la salud humana, y abordar este desafío requerirá el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos. También enseña que esto se puede lograr a través de una mejor comprensión molecular de las interacciones entre el fármaco y el objetivo, combinada con una mayor entrega de estos agentes al sitio de acción. Se describe la primera aplicación de la absorción de fármacos mediada por receptores de sideróforos de análogos de lacticina como una estrategia que permite el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos contra bacterias Gramnegativas clínicamente relevantes y específicamente se menciona el compuesto 17.



Además, como reconoce el examinador, existen diferencias entre los compuestos reclamados en la presente solicitud y los divulgados en **D1**, por lo cual, **D1** solo o en combinación no logra anticipar o hacer obvias las limitaciones anteriormente mencionadas y especificadas por la presente invención. Por estas razones, respetuosamente me permito afirmar que el compuesto de fórmula (I) según la nueva reivindicación 1, es inventivo con respecto al arte previo.

Ahora bien, considerando lo indicado en el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina que establece que *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. **El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica**”* (subrayado y negrilla fuera de texto), me permito llamar la atención del Examinador en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos y/o características ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada, por lo tanto, el Examinador debe demostrar con argumentos válidos, **por qué** un experto en la técnica habría llegado a la invención reivindicada de **forma obvia** basándose en las enseñanzas de **D1**.

Es más, no es posible anticipar de **forma obvia** el compuesto de fórmula (I) de esta solicitud como se analizó anteriormente, con base en las enseñanzas del arte previo citado, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es **fácilmente derivable** por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan **un efecto inesperado o mejorado impredecible del documento citado**, como se evidencia en la presente invención. Por lo tanto, **nada en el arte previo sugiere o enseña esta invención**.

Por otro lado, el Examinador sostiene que **D1 no revela específicamente las posibilidades que pueden formar R¹ y R² bien sea de manera independiente o de manera unida y que dichas posibilidades son diferentes a un metilo en cada oportunidad**. Sin embargo, el Examinador afirma lo siguiente en el Oficio que se contesta: “Sin embargo, proponer diferentes sustituciones en las posiciones de R¹ y R² ya se sugería en el documento D1”.

Frente a lo anterior, y considerando que si el documento **D1 no revela específicamente posibilidades que pueden formar R¹ y R² bien sea de manera independiente o de manera unida y que dichas posibilidades son diferentes a un metilo en cada oportunidad presentes en los compuestos reclamados,** cómo un experto en la materia hubiese llegado de forma obvia a la presente invención sólo porque **D1** sugiere que los patógenos gramnegativos multirresistentes son una amenaza emergente para la salud humana, y que abordar este desafío requerirá el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos, pero sin demostrar que es *equivalente o similar* a lo reivindicado en la presente invención?. Es importante recordar que en un juicioso análisis de nivel inventivo debería existir un segundo documento que complemente las enseñanzas del arte previo más cercano de tal manera que un versado en la materia pueda llegar a la invención de forma obvia. Además, se esperaría que el segundo documento del arte previo, en este caso el mismo documento **D1**, le sugiriera al versado en la materia **el tipo de posibilidades que pueden formar R¹ y R² bien sea de manera independiente o de manera unida y que dichas posibilidades son diferentes a un metilo en cada oportunidad** en los compuestos revelados en dicho documento y de esta forma concluir la falta de obviedad de la invención. Sin embargo, dado que **en ninguna parte del documento D1 se revela específicamente las posibilidades que pueden formar R¹ y R² y que dichas posibilidades son diferentes a un metilo en cada oportunidad**, es claro que un versado en la materia jamás **habría llegado de forma obvia a la invención tal como se reclama en la reivindicación 1.**

De acuerdo con lo anterior, no podemos entender cómo el examinador puede llegar a la conclusión que “*En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia al observar el compuesto 17 estaría motivada a modificar las posiciones equivalentes a R¹ y R² (metilos) del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia*” (subrayado fuera de texto), sin

demostrar las **modificaciones** que deberían llevarse a cabo cuando en ninguna parte de **D1** se establece que dicha modificación sería deseable realizarla en los compuestos descritos en **D1**.

En vista de lo anterior, me permito señalar que la sola similitud estructural entre los compuestos reclamados y aquellos del arte previo (*si es que la hay*) es **insuficiente** para determinar o concluir una supuesta falta de nivel inventivo; consideramos entonces que en un juicioso análisis de nivel inventivo **debió haber alguna razón o motivación** que hubiese llevado a un experto en la técnica a **modificar el estado de la técnica más cercano para llegar a la invención reivindicada de forma obvia**. Hacemos énfasis también en que el examinador no ha proporcionado ninguna evidencia o razón válida por la cual un experto en la técnica se habría sentido **motivado** a “*modificar*” los compuestos de la técnica anterior para llegar de forma obvia a la presente invención.

Por lo tanto, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo **una simple invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios**, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

En este sentido, consideramos que el examinador simplemente trató de armar un rompecabezas tomando o seleccionando estructuras de los compuestos del arte previo y “*pegarlos*” de manera conveniente en una única estructura para concluir la obviedad de la presente invención, pero jamás demostró las razones por las cuales el experto en la materia habría estado motivado a llevar a cabo las “modificaciones” como las propuestas por el examinador y más aun desconociendo las posibilidades que pueden formar R^1 y R^2 y que dichas posibilidades son diferentes a un metilo en cada oportunidad importantes en **D1** que eran relevantes para la obtención de un compuesto mejorado. Por lo tanto, podemos concluir que la reivindicación **1** es inventiva a la luz de las enseñanzas del documento **D1** citado como arte previo.

De lo anterior, se puede establecer que **D1** no puede considerarse como el documento más cercano a la presente invención ya que falla en divulgar el tipo de posibilidades que pueden formar R^1 y R^2 y que dichas posibilidades son diferentes a un metilo en cada oportunidad de los compuestos como se reclama en la reivindicación 1, lo que demuestra que los compuestos de **D1** corresponden a compuestos **completamente diferentes** al compuesto de fórmula (I) reivindicado en la presente invención. Por lo tanto, no entendemos **cómo** un experto en la materia se vería motivado, considerando los argumentos del examinador, por las enseñanzas de **D1**, tomado solo o en combinación, debido a que dicho documento no divulga las características esenciales de la presente invención.

En este sentido, y como se evidencia del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona versada en la materia podría llegar al compuesto de fórmula (I) reivindicado en la presente invención, sería al realizar un análisis en *retrospectiva* partiendo de la misma invención aquí reclamada, y así realizar las modificaciones indicadas por el examinador, pero ignora completamente las diferencias entre **D1** y el compuesto de fórmula (I) actualmente reclamado en la presente solicitud.

Ahora bien, considerando lo establecido en la Guía para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad en su numeral relativo al “*análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight*” que indica:

“... El examinador de patentes debería evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.

Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. 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, y no basarse en la divulgación del solicitante.

Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer *si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.*

En cualquier caso, el examinador de patentes debe esforzarse por realizar una evaluación práctica de acuerdo con la realidad. Debe tener en cuenta todo lo que se conozca sobre los antecedentes de la invención reivindicada y dar valor razonable a los argumentos o pruebas pertinentes que presente el solicitante”
(subrayado fuera de texto)

Del análisis realizado al Oficio No. 13816, es posible señalar que no se proporciona ninguna evidencia que demuestre que el experto en la materia seleccionaría (no que *podría* seleccionar, sino que seleccionaría) específicamente el tipo de posibilidades que pueden formar R^1 y R^2 y que dichas posibilidades son diferentes a un metilo en cada oportunidad de las diferencias del compuesto de **D1**, para llegar a la materia tal como se reclama en el capítulo reivindicatorio adjunto al presente documento. De hecho, lo máximo que podría derivarse del análisis realizado por el examinador sería que el documento **D1** habría sugerido compuestos con actividad antibacteriana, no obstante, las particularidades de la presente invención seguirían estando fuera del alcance de la divulgación de dicho documento.

Al respecto es importante resaltar que, más que indicar que el documento del arte previo podría sugerir los compuestos reclamados, la función del examinador es demostrar que un experto en la materia seleccionaría el tipo de posibilidades que pueden formar R^1 y R^2 y que dichas posibilidades son diferentes a un metilo en cada oportunidad del compuesto de fórmula (I), es decir, el análisis debería exponer **cómo** el experto en el campo técnico habría llegado a la materia reclamada a partir de las enseñanzas de ese documento, lo cual no ocurre en el presente caso.

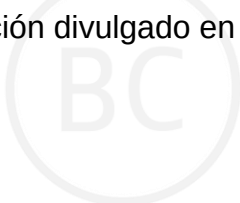
Visto lo anterior queda claro que las enseñanzas de **D1**, solo o en combinación, son insuficientes para anticipar todas las características técnicas de la materia reclamada.

De esta manera, la única razón para considerar que la materia reclamada es **obvia** a la luz de dicho documento, es que el examinador conoce de antemano la invención, lo cual lo lleva a seleccionar el compuesto de fórmula (I) de la presente invención como si existiera alguna correspondencia con los compuestos revelados en **D1** para concluir de forma equivocada que un experto en la materia habría llegado de forma obvia a los compuestos reivindicados. Por lo tanto, respetuosamente me permito señalar que el análisis realizado es retrospectivo.

Por tanto, y al menos por las razones anteriormente mencionadas, me permito afirmar que el objeto de las reivindicaciones presentadas adjunto a este memorial implica una actividad inventiva sobre **D1**, ya que dicha anterioridad falla en divulgar las características del compuesto de fórmula (I) así como los efectos reivindicados en esta solicitud.

En tercer lugar, y con respecto al arte previo citado **D3**, me permito señalar que dicho documento enseña compuestos de fórmula general (I) (en la que R1 representa un grupo amino o un residuo orgánico a través de un átomo de nitrógeno, R2 representa un grupo carboxilo o un grupo derivado del mismo, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno o un residuo orgánico, incluido el caso en el que R5 o R6 y R7 o R8 forman un enlace químico, siempre que R3, R4, R5, R6, R7 y R8 no sean hidrógeno al mismo tiempo) exhiben un excelente efecto antibacteriano y se pueden usar como agentes antibacterianos, y también divulga métodos de preparación de los mismos. Por tanto, no hay evidencia que un experto en la técnica se hubiera sentido motivado a combinar las enseñanzas de **D3** y **D1** para obtener un método de preparación tal como lo establece el examinador en el Oficio que se contesta.

En cuanto al documento **D1**, este no “cura” las deficiencias de **D3** ya que enseña que los patógenos gramnegativos multirresistentes son una amenaza emergente para la salud humana, y abordar este desafío requerirá el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos. Sin embargo, el Examinador falla en demostrar cómo debe ser la combinación de **D3** y **D1**, así como las modificaciones específicas que deben realizarse al método de preparación divulgado en **D3** para llegar al objeto de la



antigua reivindicación 19 (nueva reivindicación 15) reclamado en la presente solicitud. Por tanto, me permito afirmar que el objeto de las reivindicaciones actualmente reclamadas implica una actividad inventiva sobre **D3 y D1**.

Además, el hecho de que un experto en la materia pueda modificar las características específicas necesarias para llegar al objeto reivindicado no significa que el experto en la materia modificaría el compuesto de fórmula (I) y los métodos reivindicados con la expectativa de alguna mejora o ventaja, ya que ni **D1** ni **D3** sugieren las características concretas a modificar, ni mucho menos los efectos que éstas tendrían. Además, incluso al considerar a alguno de dichos documentos como documento adicional, el experto en la materia aún requeriría esfuerzos inventivos para llegar al objeto de la presente invención.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Tasa Oficial

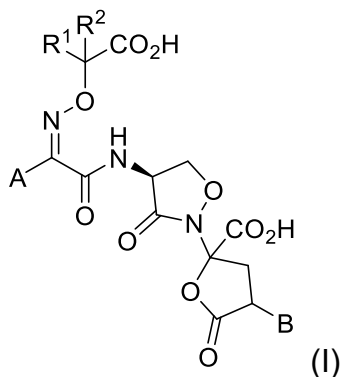
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

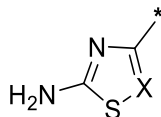


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde A está definido por la fórmula (la)



(1a)

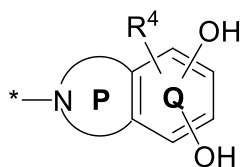
y en donde X es N o CR³ y R³ representa hidrógeno o halógeno;

R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, puede formar un cicloalquilo (C₃-C₈), en donde

- (i) el cicloalquilo puede contener un heteroátomo seleccionado entre O, N y S, y/o
- (ii) el cicloalquilo puede estar sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃) y halógeno; o

R¹ y R² pueden, independientemente entre sí, representar hidrógeno o alquilo (C₁-C₃), en donde alquilo (C₁-C₃) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxí y cloro;

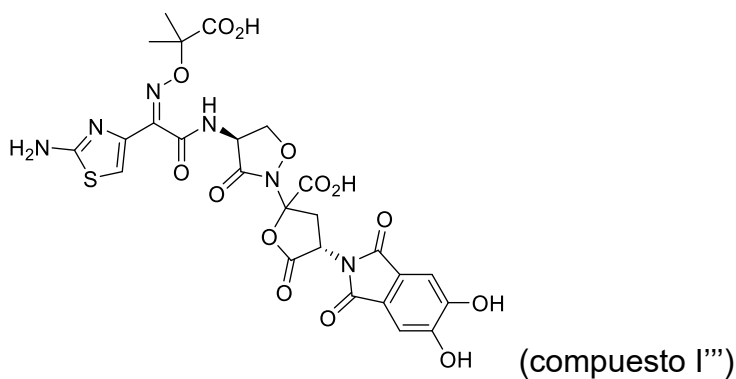
B es un catecol bicíclico o fragmento de hidroxipiridona que lleva un fragmento definido por la fórmula (Ia')



(Ia')

en donde P es un anillo insaturado de 5 miembros o 6 miembros, que opcionalmente puede contener un grupo carbonilo (CO) o dos grupos carbonilo (CO) o un grupo sulfona (SO₂) o una combinación de un grupo carbonilo (CO) y una sulfona (SO₂) y puede contener además hasta dos átomos de N adicionales; y

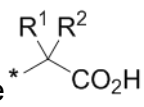
en donde Q puede contener hasta dos átomos de N y en donde R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), carbonilo, trifluorometilo, ciano y un halógeno; y sales del mismo, solvatos del mismo y solvatos de las sales del mismo y en donde el compuesto I'''

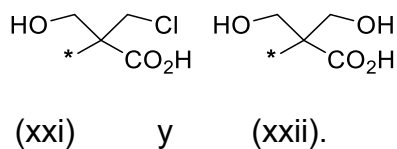
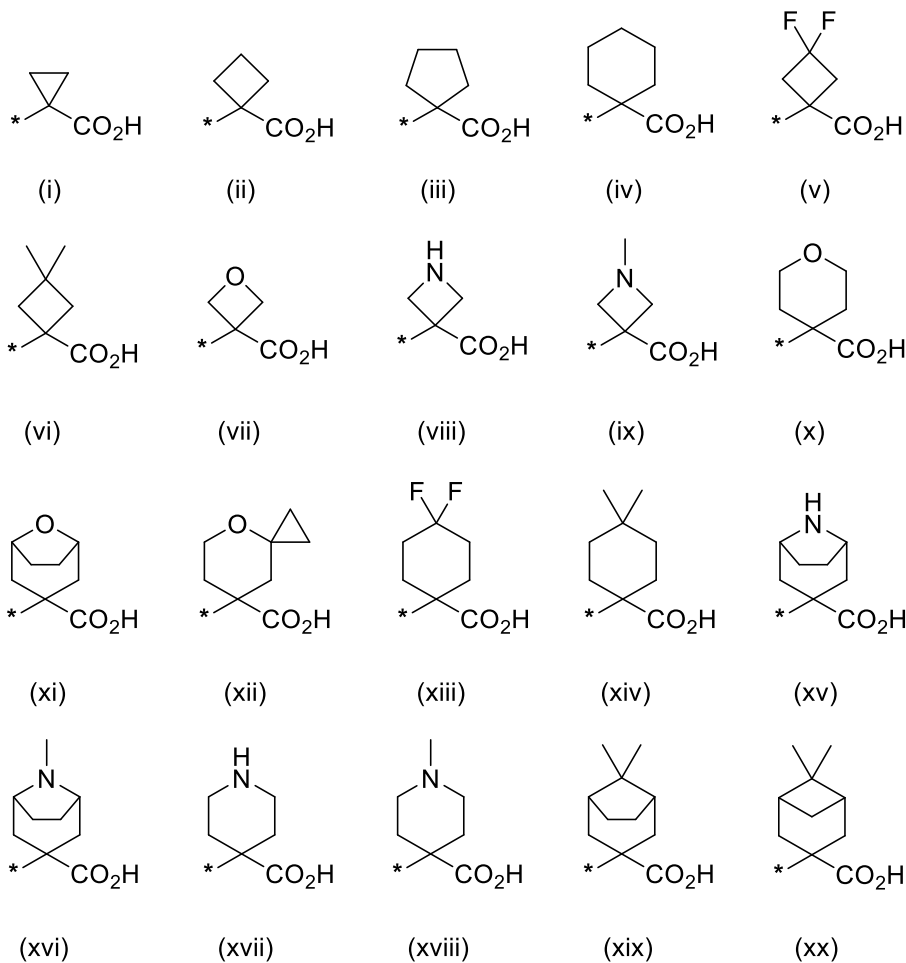


está excluido de la fórmula (I).

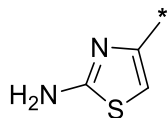
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el halógeno de R³ es flúor o cloro.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el halógeno del cicloalquilo (ii) es flúor o cloro.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el halógeno de R⁴ es flúor o cloro.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde P es un anillo insaturado de 5 miembros.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es benceno o piridina.

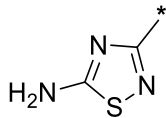
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:



8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 7, en donde A de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

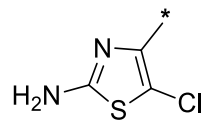


(a)



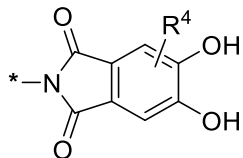
(b)

y

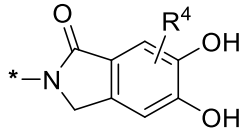


(c).

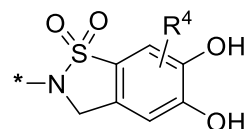
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 u 8, en donde B de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:



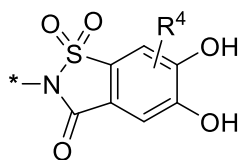
(d)



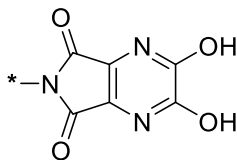
(e)



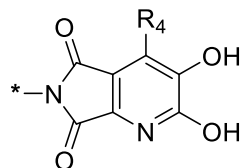
(f)



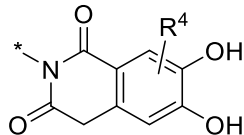
(g)



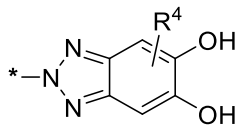
(h)



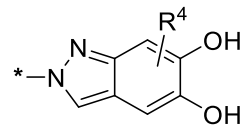
(i)



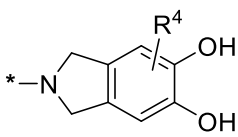
(j)



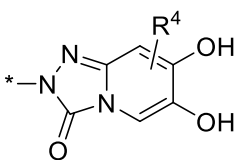
(k)



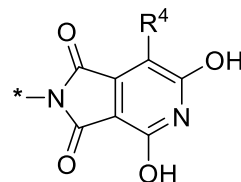
(l)



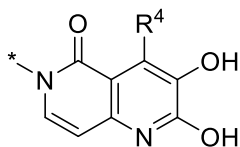
(m)



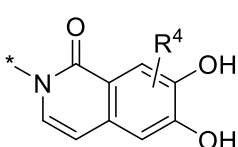
(n)



(o)

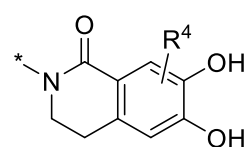


(p)



(q)

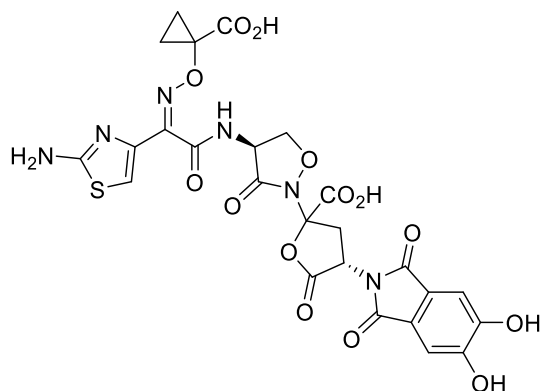
y



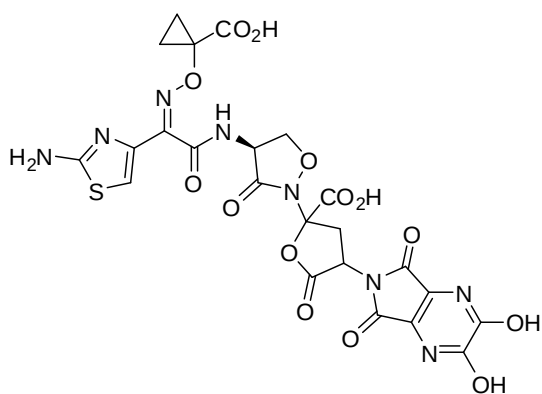
(r)

en donde R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, ciano y halógeno.

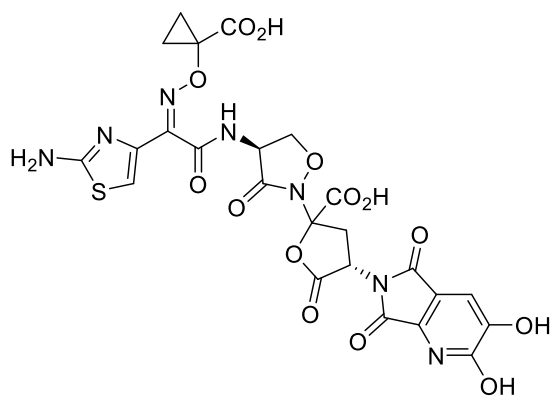
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es:



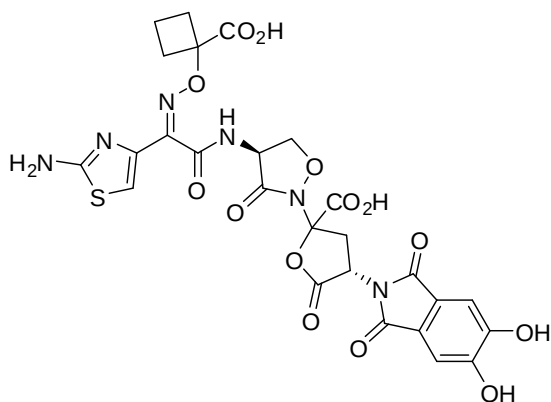
1



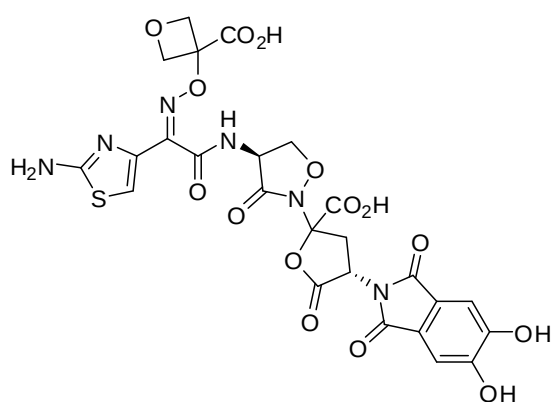
2



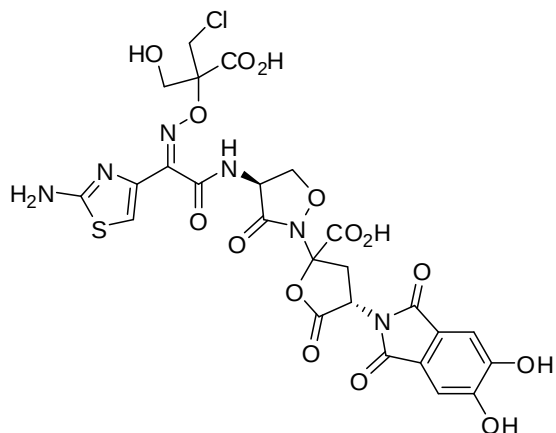
3



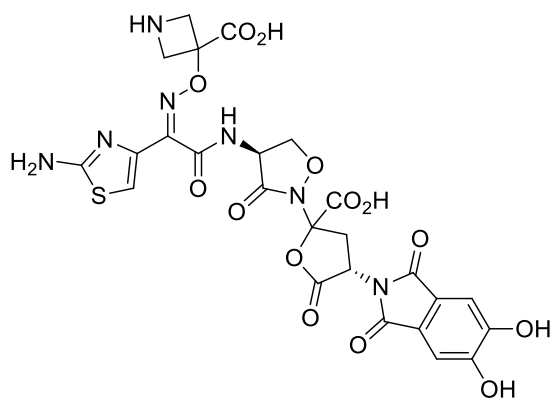
4



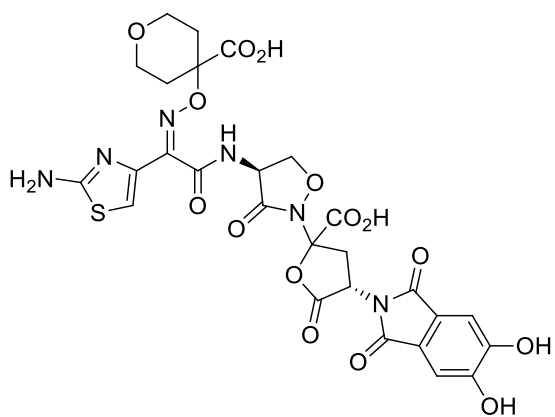
5



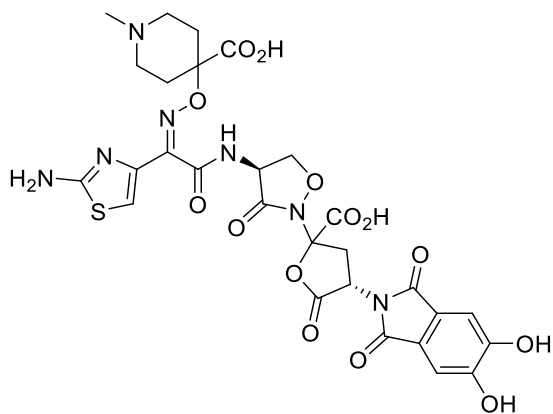
6



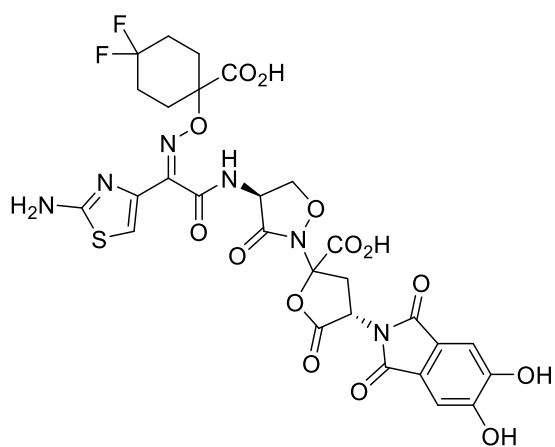
7



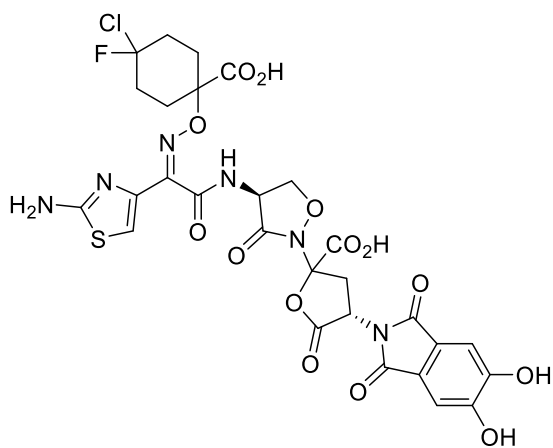
8



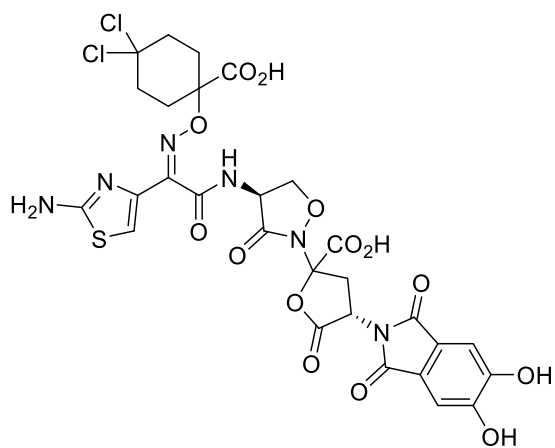
9



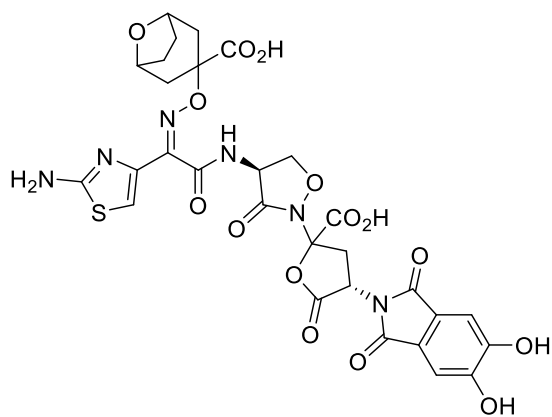
10



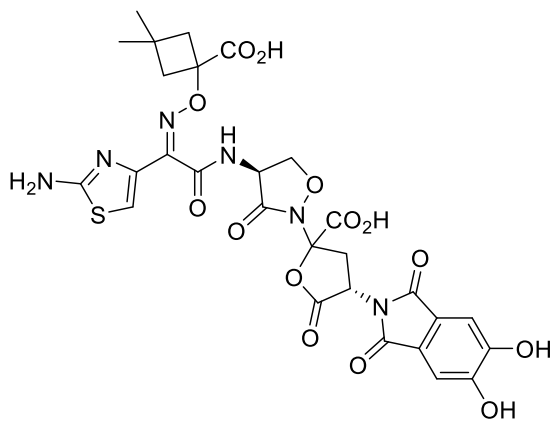
11



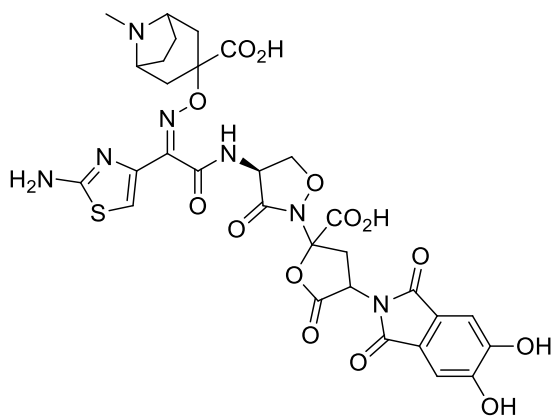
12



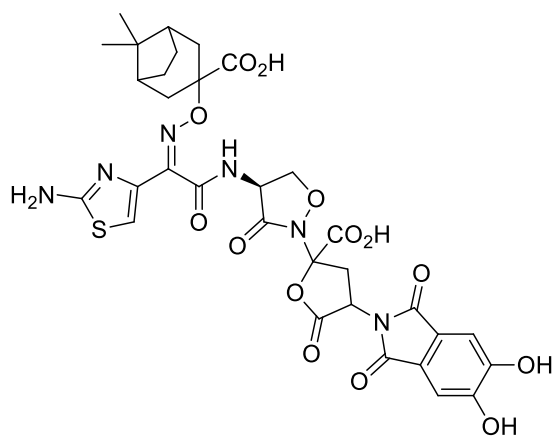
13



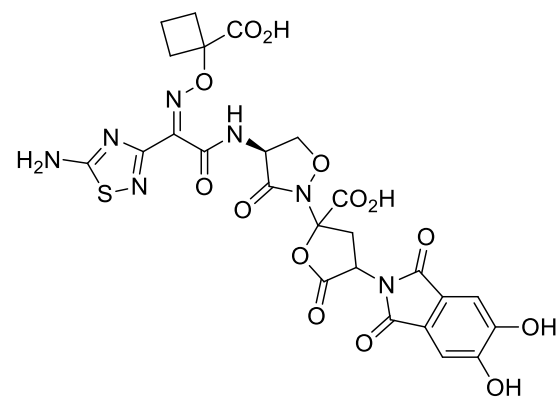
14



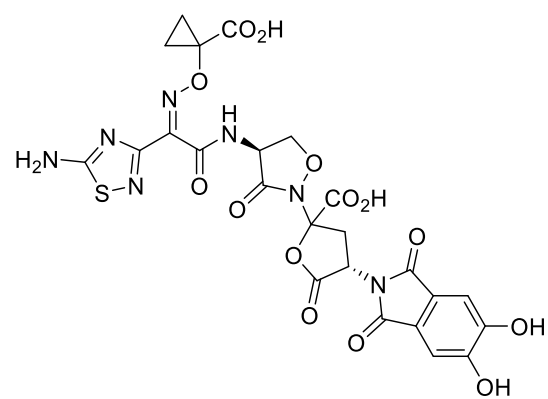
15



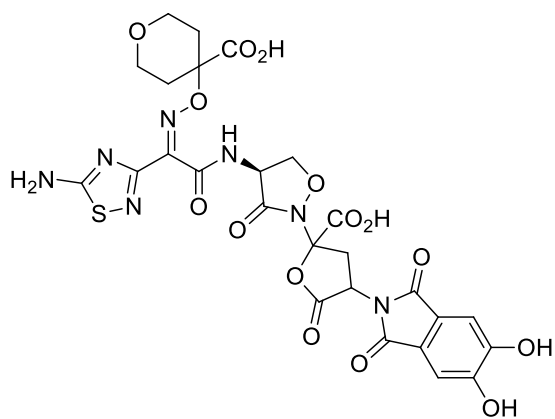
16



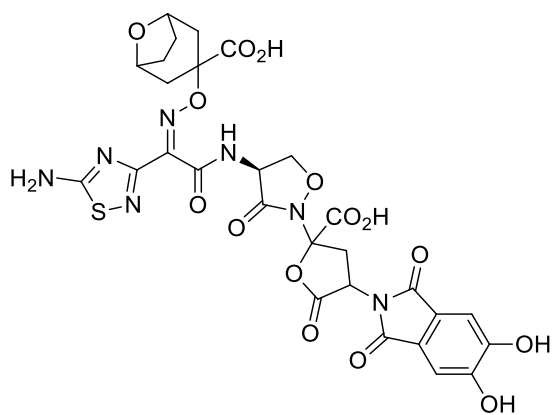
17



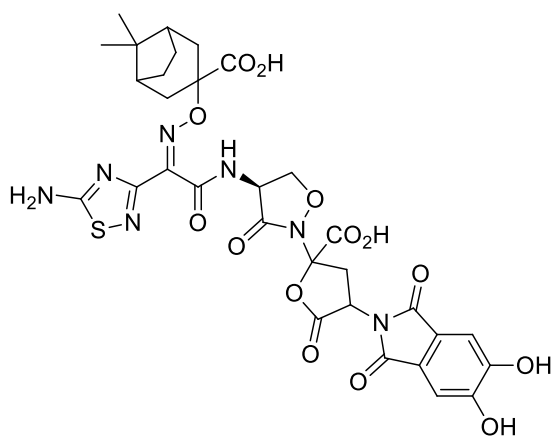
18



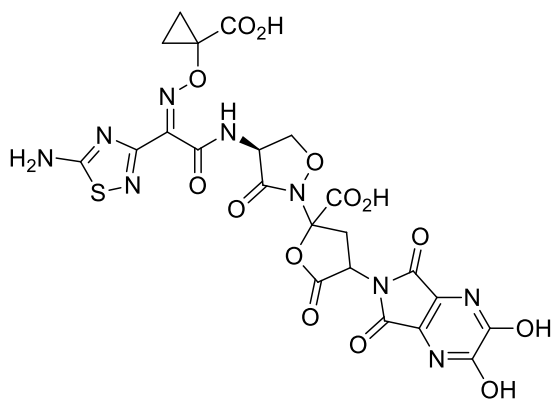
19



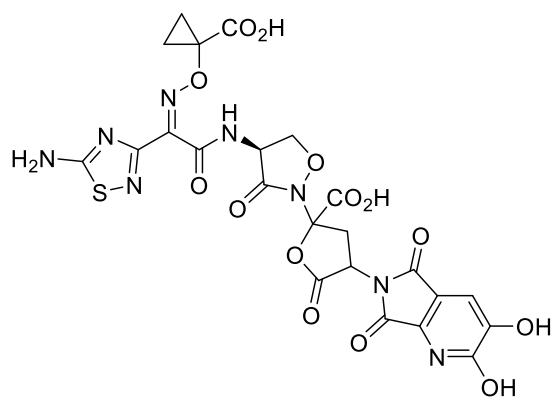
20



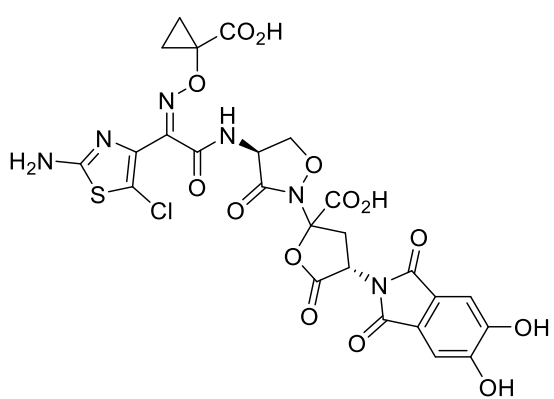
21



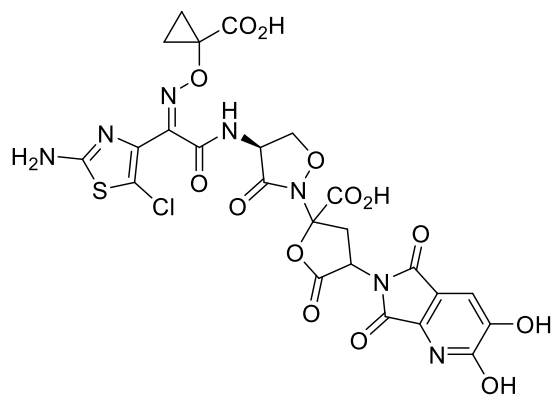
22



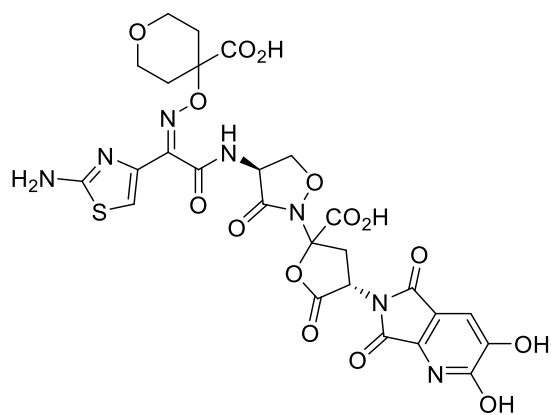
23



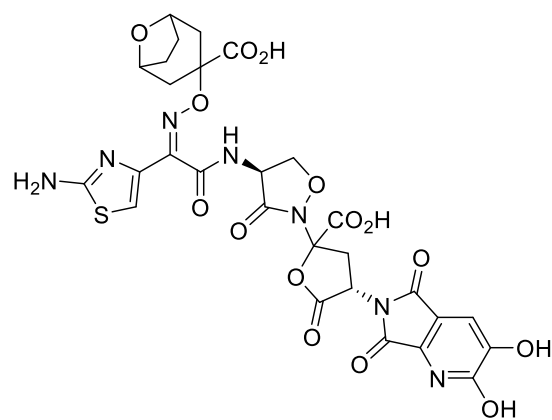
24



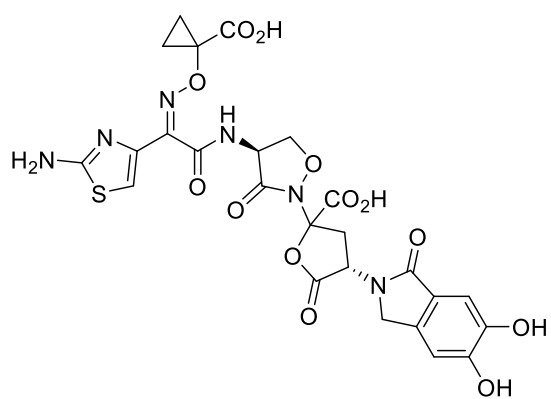
25



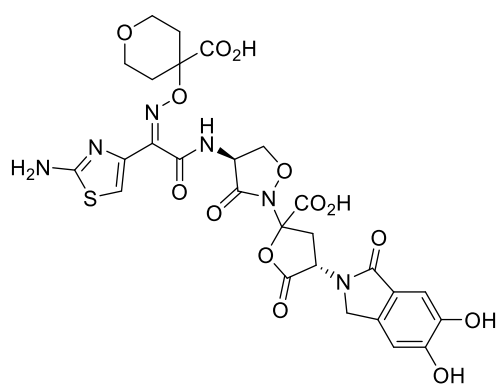
26



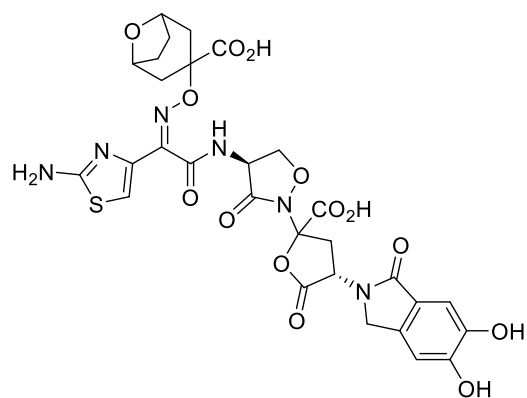
27



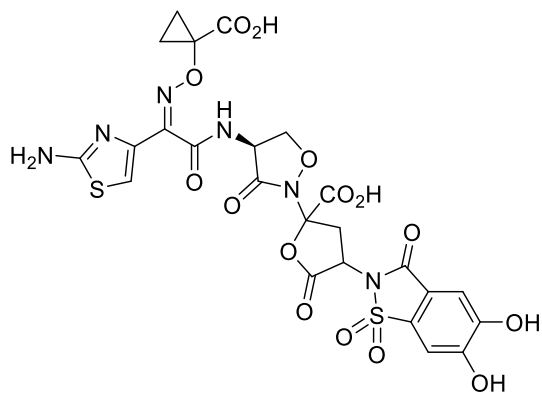
28



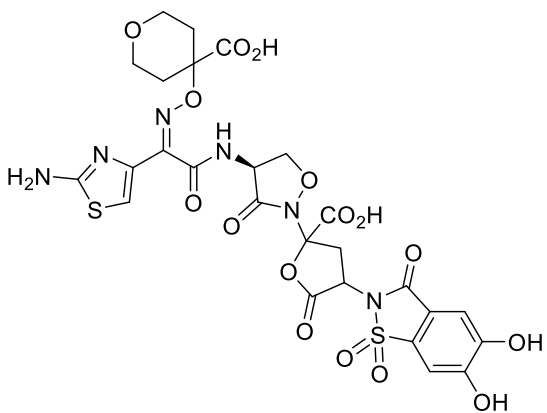
29



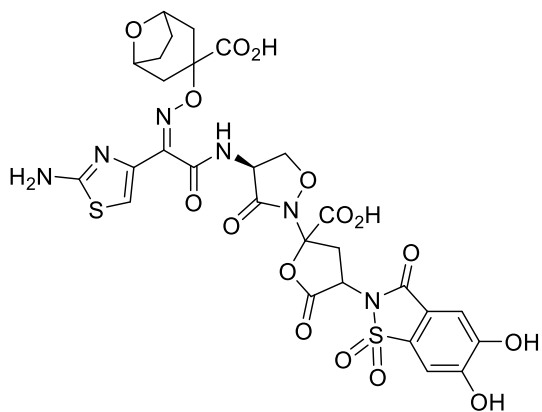
30



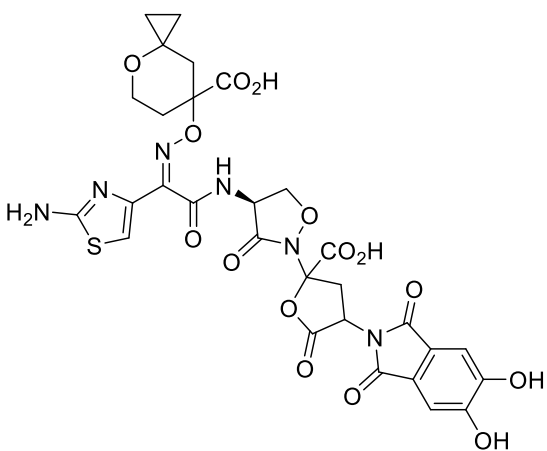
31



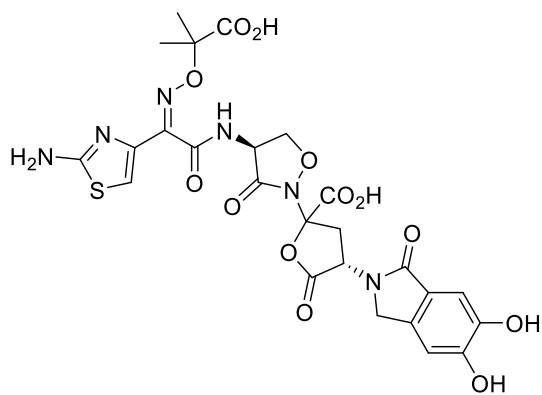
32



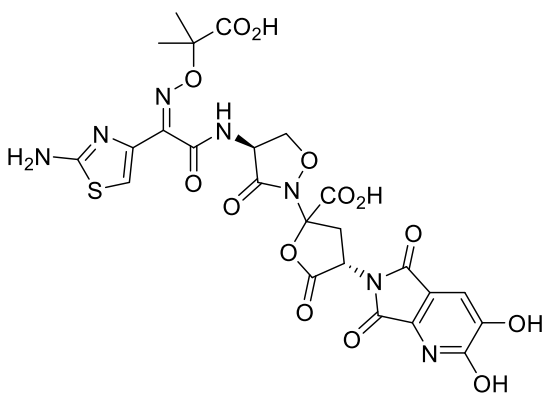
33



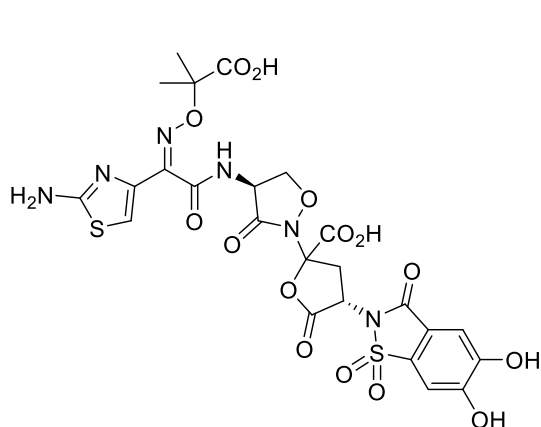
34



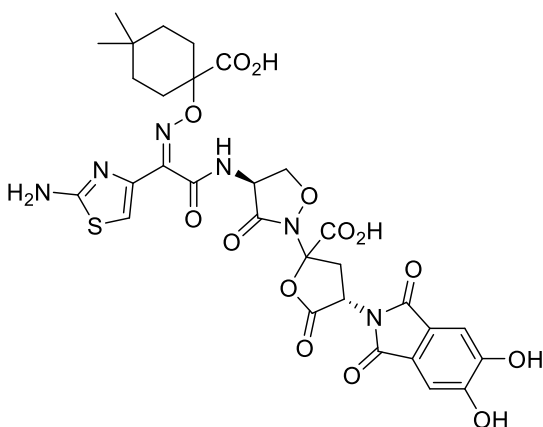
35



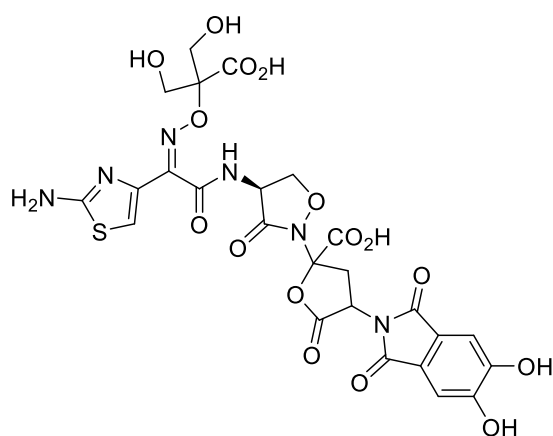
36



37



38, o



39.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es:

ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico

ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrólo[3,4-b]pirazin-6-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico

ácido (4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-((1-carboxiciclopropoxi)imino)acetamido)-3-oxoisoxazolidin-2-il)-4-(2,3-dihidroxi-

5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxílico

ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclobutil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3-carboxioxetan-3-il)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-carboxi-1-cloro-3-hidroxiopropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido 3-([(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino]oxi)azetidina-3-carboxílico

ácido 4-([(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino]oxi)oxano-4-carboxílico

ácido 4-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((4S)-2-((4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)-3-oxoisoxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-1-metilpiperidin-4-carboxílico

ácido (4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((1-carboxi-4,4-difluorociclohexil)oxi)imino)acetamido)-3-oxoisoxazolidin-2-il)-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxílico

ácido (4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((1-carboxi-4-cloro-4-fluorociclohexil)oxi)imino)acetamido)-3-oxoisoxazolidin-2-il)-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxílico

ácido (4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((1-carboxi-4,4-diclorociclohexil)oxi)imino)acetamido)-3-oxoisoxazolidin-2-il)-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxílico

ácido 3-([(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-

oxazolidin-4-il}amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(1-carboxi-3,3-dimetilciclobutil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido 3-([(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4S)-2-[2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il}amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(3-carboxi-8,8-dimetilbicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[[[(1-carboxiciclobutil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[[[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido 4-([(Z)-[1-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[(4S)-2-[2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il}amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)oxan-4-carboxílico

ácido 3-([(Z)-[1-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[(4S)-2-[2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il}amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[[[(3-carboxi-8,8-dimetilbicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[[[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-

dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]pirazin-6-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido 2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido 2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido 4-[(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi]oxano-4-carboxílico

ácido 3-[(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi]-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido 4-[(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi]oxano-4-carboxílico

ácido 3-[(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi]-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

ácido 2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-

dihidroxi-1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido 4-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4S)-2-[2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)oxano-4-carboxílico

ácido 3-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4S)-2-[2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

ácido 7-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4S)-2-[2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)-4-oxaspiro[2.5]octano-7-carboxílico

ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino)acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino)acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino)acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

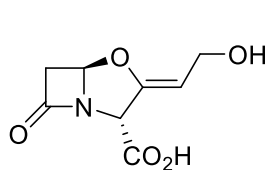
ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxi-4,4-dimetilciclohexil)oxi]imino)acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico, o

ácido 2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-carboxi-1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi]imino)acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico.

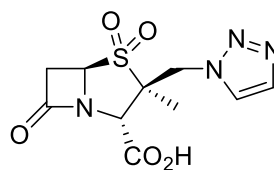
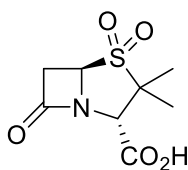
12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica que comprende (i) uno o más compuestos de fórmula (I) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, (ii) uno o más inhibidores de β -lactamasa y (iii) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

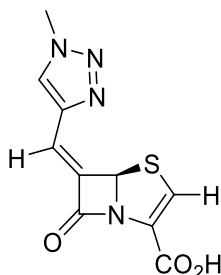
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde los inhibidores de β -lactamasa se seleccionan entre la fórmula (1^a) a 1^{z'}):



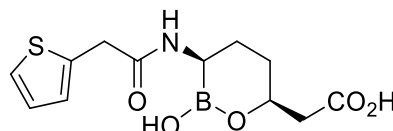
1^a (ácido clavulánico)



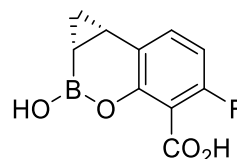
1^b (sulbactam) 1^c (tazobactam)



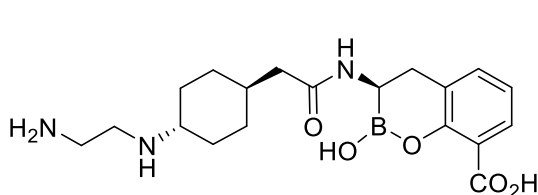
1^d (BRL-42715)



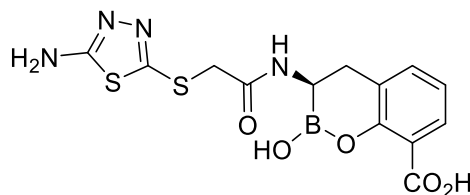
1^e (vaborbactam)



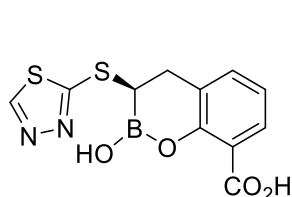
1^f (QPX-7728)



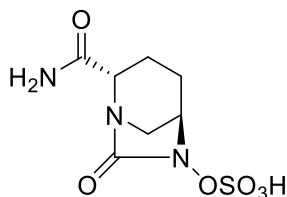
1^g (taniborbactam, VNRX-5133)



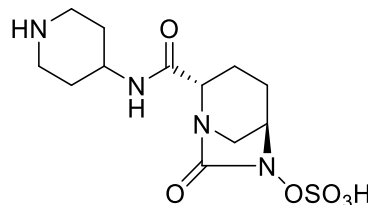
1^h (RPX-7262)



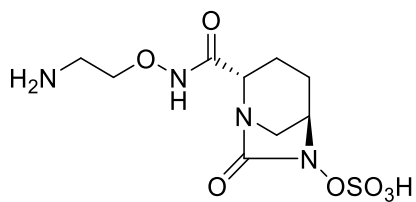
1ⁱ (RPX-7282)



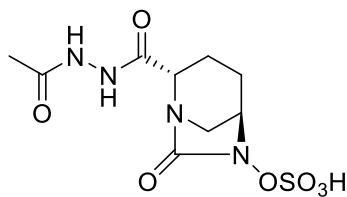
1^j (NXL-104)



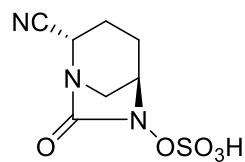
1^k (relebactam)



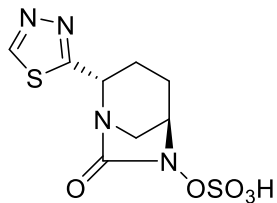
1^l (nacubactam)



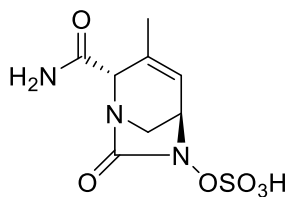
1^m (FPI-1523)



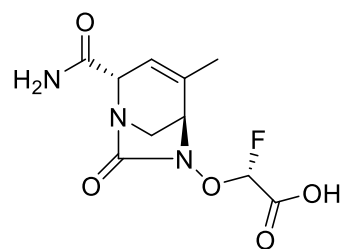
1ⁿ (WCK 4234)



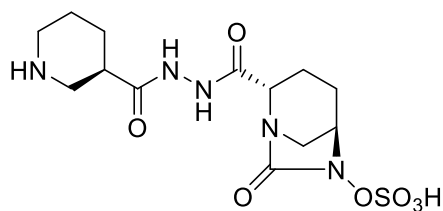
1^o



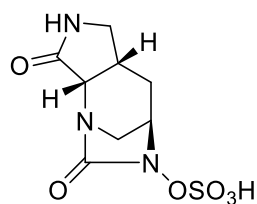
1^P (durlobacta)



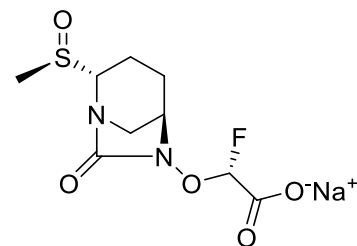
1^q (ETX-1317)



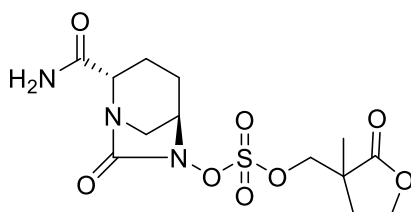
1^r (zidebactam)



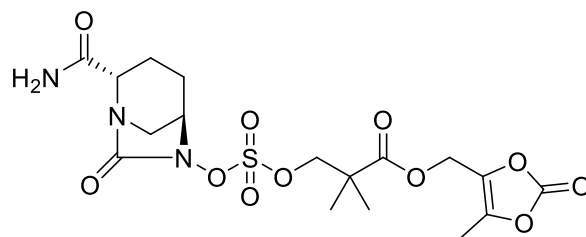
1^s



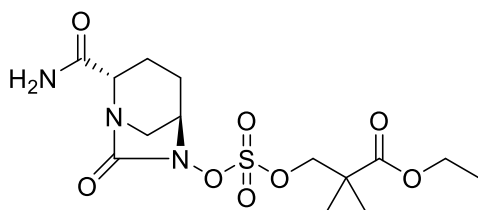
1^t



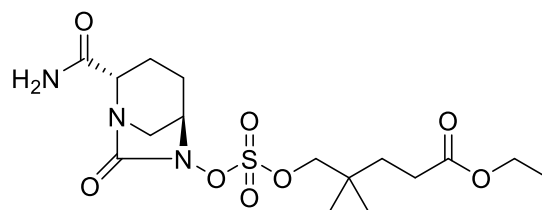
1^u



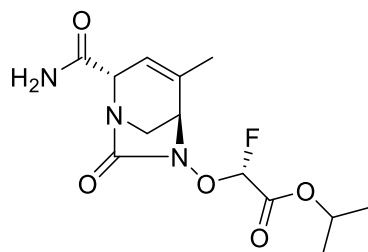
1^v



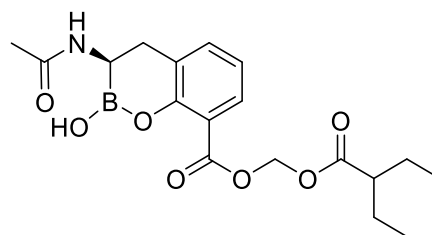
1^w (ARX-1796)



1^x

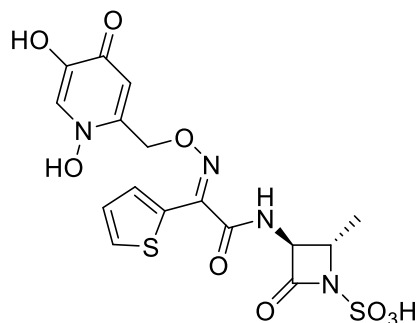


1^y (ETX-0282)



1^z (VNRX-7145)

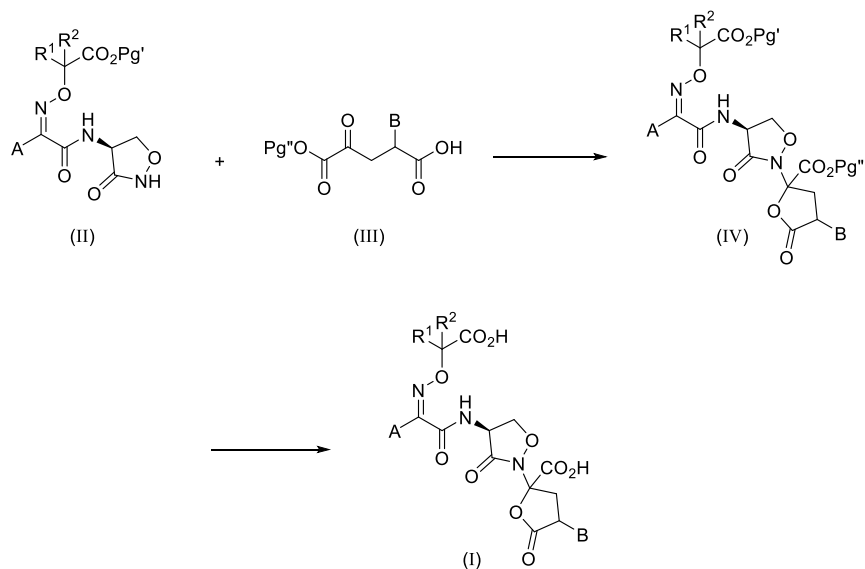
y



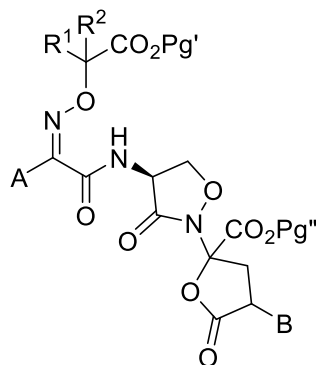
1^{z'} (Syn2190).

15. Un método para la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende realizar la secuencia de reacción del Esquema 1.

Esquema 1



16. Un método para la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende eliminar grupos protectores de un compuesto de fórmula (IV), en donde Pg' y Pg'' representan un grupo protector

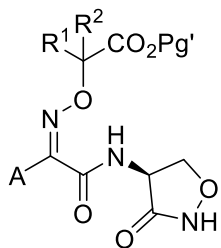


(IV)

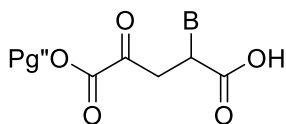
en donde los grupos protectores de carboxilo Pg' y Pg'' en la fórmula (IV) son restos de un alcohol alifático o aralifático formador de éster.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde los grupos protectores de carboxilo se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en *iso*-propilo, *terc*-butilo, metoximetilo, etoximetilo, *iso*-butoximetilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo, 1-metoxycarboniloxietilo, 1-etoxycarboniloxietilo, p-metoxibencilo, bencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, bencihidrido, ftalidilo y alilo.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, caracterizado por que el compuesto (IV) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)

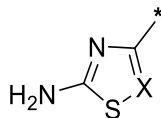


(II)



(III)

donde A está definido por la fórmula (Ia)



(Ia)

y en donde X es N o CR³ y R³ representa hidrógeno o halógeno;

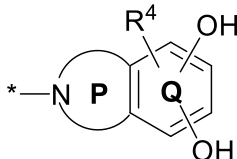
R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, puede formar un cicloalquilo (C₃-C₈), en donde

(i) el cicloalquilo puede contener un heteroátomo seleccionado entre O, N y S, y/o

(ii) el cicloalquilo puede estar sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃) y halógeno; o

R¹ y R² pueden, independientemente entre sí, representar hidrógeno o alquilo (C₁-C₃), en donde alquilo (C₁-C₃) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo y cloro;

B es un catecol bicíclico o fragmento de hidroxipiridona que lleva un fragmento definido por la fórmula (Ia')



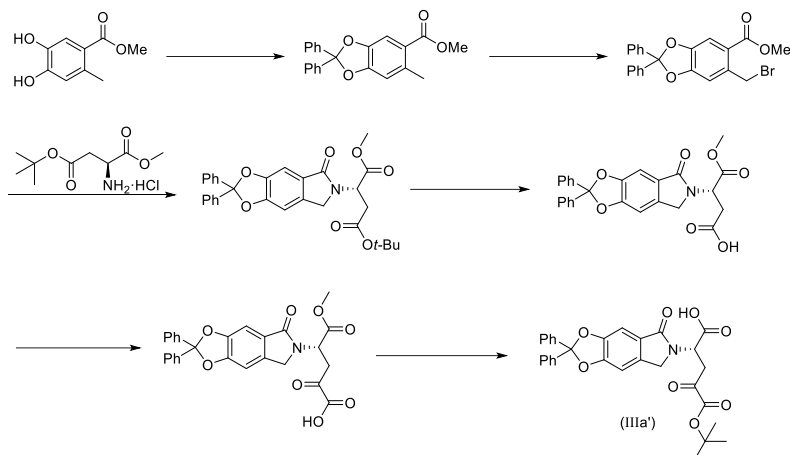
(Ia')

en donde P es un anillo insaturado de 5 miembros o 6 miembros, que opcionalmente puede contener un grupo carbonilo (CO) o dos grupos carbonilo (CO) o un grupo sulfona (SO₂) o una combinación de un grupo carbonilo (CO) y una sulfona (SO₂) y puede contener además hasta dos átomos de N adicionales; y

en donde Q puede contener hasta dos átomos de N y en donde R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), carbonilo, trifluorometilo, ciano y un halógeno.

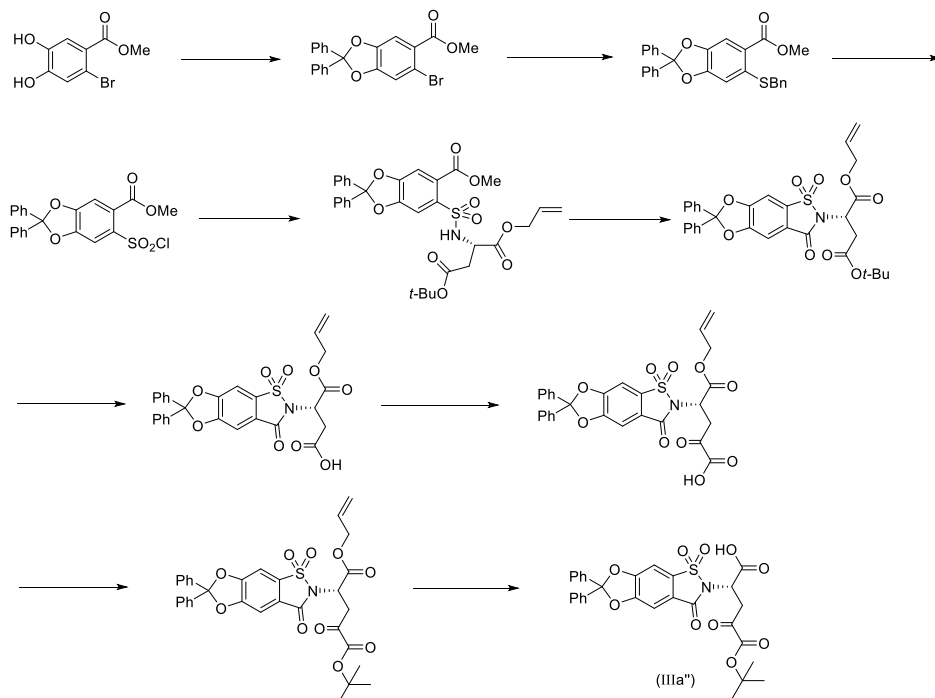
19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el compuesto de fórmula (III) se prepara mediante la secuencia de reacción del Esquema 2 para proporcionar un compuesto intermedio de fórmula (IIIa')

Esquema 2



20. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el compuesto de fórmula (III) se prepara mediante la secuencia de reacción del Esquema 3 para proporcionar un compuesto intermedio de fórmula (IIIa'')

Esquema 3



21. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la reacción de acoplamiento del compuesto intermedio (II) con el compuesto intermedio (III) se produce en disolventes inertes en presencia de un reactivo de acoplamiento, a una temperatura que varía entre -20 °C y 80 °C durante de 1 a 24 horas.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde los disolventes inertes son uno o más de diclorometano, tolueno, N-metilpirrolidin-2-ona, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo y tetrahidrofurano.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el reactivo de acoplamiento es uno o más de N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-dipropilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), carbonildiimidazol (CDI), O-(benzotriazol-1-il)-N,N, N',N'-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HBTU), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) y N-hidroxisuccinimida y mezclas de los mismos, con o sin adición de una base.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende además la adición de una base a la reacción de acoplamiento, en donde la base es uno o más de un carbonato, un bicarbonato, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina y 4-dimetilaminopiridina.

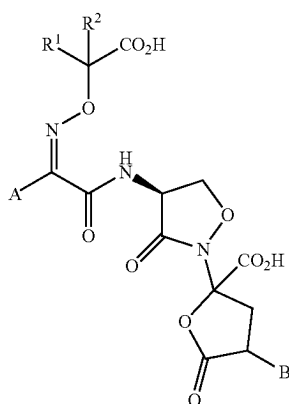
TABLE 8

MIC Against Elevated AmpC and CMY-DHA Producing-strains in the presence of Avibactam @ 4 µg/mL							
Organism	Cephalosporinase type	Cmpd 18 Alone	Cmpd 18 + AVI	Cmpd 26 Alone	Cmpd 26 + AVI	Cmpd 28 Alone	Cmpd 28 + AVI
<i>Enterobacter cloacae</i> species complex	Elevated AmpC	4	0.12	4	0.5	8	0.5
<i>Escherichia coli</i>	Elevated AmpC	0.03	<=0.008	0.06	0.015	0.06	0.015
<i>Escherichia coli</i>	Elevated AmpC	0.25	<=0.008	0.5	0.12	0.5	0.06
<i>Escherichia coli</i>	Elevated AmpC	0.5	0.06	2	0.25	1	0.03
<i>Escherichia coli</i>	Elevated AmpC	0.06	<=0.008	0.06	<=0.008	0.25	<=0.008
<i>Escherichia coli</i>	Elevated AmpC	0.06	<=0.008	0.12	0.015	0.12	0.06
<i>Escherichia coli</i>	Elevated AmpC	0.25	0.06	0.5	0.12	1	0.25
<i>Citrobacter freundii</i> species complex	Elevated AmpC	1	0.03	1	0.25	1	0.12
<i>Enterobacter cloacae</i> species complex	Elevated AmpC	0.25	<=0.008	1	<=0.008	1	0.015
<i>Enterobacter cloacae</i> species complex	Elevated AmpC	1	0.06	2	0.25	2	0.25
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	0.5	0.03	2	0.25	4	0.12
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	0.12	<=0.008	0.25	0.03	0.25	<=0.008
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	0.25	0.03	1	0.06	0.5	0.06
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	1	0.06	2	0.5	4	0.12
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	0.5	<=0.008	1	<=0.008	1	<=0.008
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	2	0.06	8	0.5	8	0.12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CMY-DHA	1	0.25	4	0.5	2	0.12
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	0.5	0.015	1	0.06	1	0.015
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	0.5	0.015	1	0.06	2	0.03
<i>Proteus mirabilis</i>	CMY-DHA	1	0.06	4	0.06	2	0.03

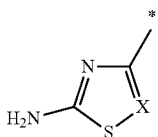
¹CAZ ceftazidime;²AVI Avibactam

What is claimed is:

1. A compound of formula (I)



where A is defined by formula (Ia)



35

and wherein X is N or CR³, and R³ represents hydrogen or halogen;R¹ and R², together with the carbon atom to which theyare bonded, may form a (C₃-C₈) cycloalkyl, wherein

(I) 40 (i) the cycloalkyl may contain one heteroatom selected from O, N and S, and/or

(ii) the cycloalkyl may be substituted with one, two, three or four substituents selected independently of one another from the group consisting of (C₁-C₃) alkyl and halogen; or

45

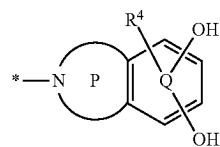
R¹ and R² may, independently of one another, represent hydrogen or (C₁-C₃) alkyl, wherein (C₁-C₃) alkyl may be substituted with a substituent selected from hydroxy and chlorine;

50

B is a bicyclic catechol or hydroxypyridone moiety bearing fragment defined by formula (Ia')

(Ia')

55



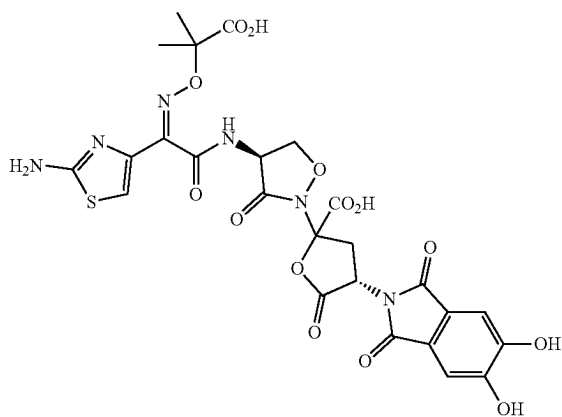
(Ia) 60

wherein P is an unsaturated 5-membered or 6-membered ring, which optionally may contain one carbonyl (CO) group, or two carbonyl (CO) groups, or one sulfone (SO₂) group, or a combination of one carbonyl (CO) and one sulfone (SO₂) group, and may further contain up to two additional N atoms; and

65

213

wherein Q may contain up to two N atoms, and wherein R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_3) alkyl, carbonyl, trifluoromethyl, cyano and a halogen; and salts thereof, solvates thereof, and solvates of the salts thereof; and



wherein compound I''' is excluded from formula (I).

2. The compound according to claim 1, wherein the halogen of R^3 is fluorine or chlorine.

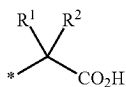
3. The compound according to claim 1, wherein the halogen of the cycloalkyl (ii) is fluorine or chlorine.

4. The compound according to claim 1, wherein the halogen of R^4 is fluorine or chlorine.

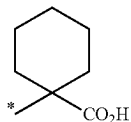
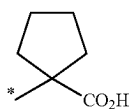
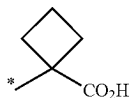
5. The compound according to claim 1, wherein P is an unsaturated 5-membered ring.

6. The compound according to claim 1, wherein Q is benzene or pyridine.

7. The compound according to claim 1, wherein



of formula (I) is selected from the group consisting of:



(i)

50

(ii)

55

(iii)

60

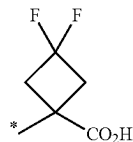
(iv)

65

214

-continued

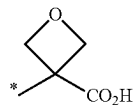
(v)



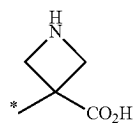
(vi)



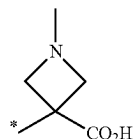
(vii)



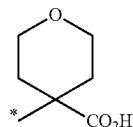
(viii)



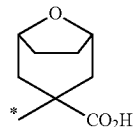
(ix)



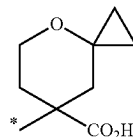
(x)



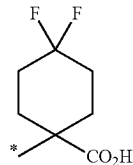
(xi)



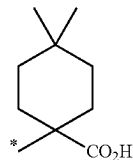
(xii)



(xiii)

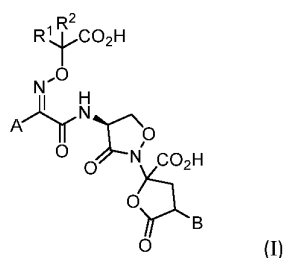


(xiv)

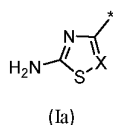


What is claimed is:

1. A compound of formula (I)



where A is defined by formula (Ia)



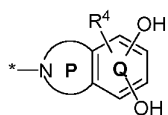
and wherein X is N or CR^3 , and R^3 represents hydrogen or halogen;

R^1 and R^2 , together with the carbon atom to which they are bonded, may form a ($\text{C}_3 - \text{C}_8$) cycloalkyl, wherein

- (i) the cycloalkyl may contain one heteroatom selected from O, N and S, and/or
- (ii) the cycloalkyl may be substituted with one, two, three or four substituents selected independently of one another from the group consisting of ($\text{C}_1 - \text{C}_3$) alkyl and halogen; or

R^1 and R^2 may, independently of one another, represent hydrogen or ($\text{C}_1 - \text{C}_3$) alkyl, wherein ($\text{C}_1 - \text{C}_3$) alkyl may be substituted with a substituent selected from hydroxy and chlorine;

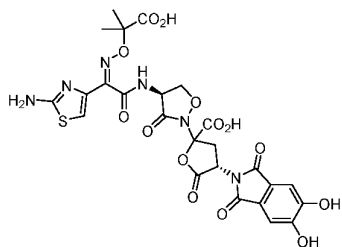
B is a bicyclic catechol or hydroxypyridone moiety bearing fragment defined by formula (Ia')



(Ia')

wherein P is an unsaturated 5-membered or 6-membered ring, which optionally may contain one carbonyl (CO) group, or two carbonyl (CO) groups, or one sulfone (SO₂) group, or a combination of one carbonyl (CO) and one sulfone (SO₂) group, and may further contain up to two additional N atoms; and

wherein Q may contain up to two N atoms, and wherein R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁ – C₃) alkyl, carbonyl, trifluoromethyl, cyano and a halogen; and salts thereof, solvates thereof, and solvates of the salts thereof; and



wherein compound I''' is excluded from formula (I).

Feldfunktion geändert

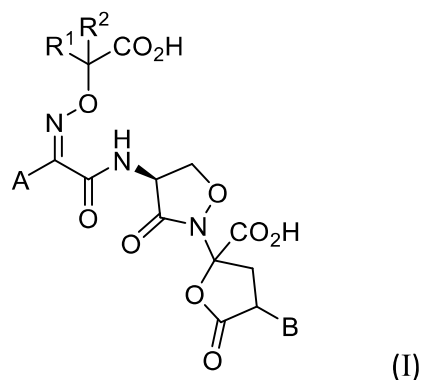
2. The compound according to claim 1, ~~wherein~~ wherein:
the halogen of R³ is fluorine or chlorine; or,

~~3. The compound according to claim 1, wherein the halogen of the cycloalkyl (ii) is~~
fluorine or chlorine; or,

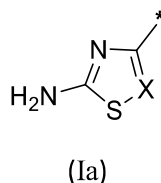
~~4. The compound according to claim 1, wherein the halogen of R⁴ is fluorine or~~
chlorine; or,

What is claimed is:

1. A compound of formula (I)



where A is defined by formula (Ia)



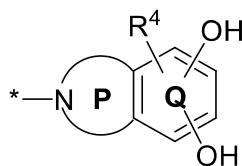
and wherein X is N or CR^3 , and R^3 represents hydrogen or halogen;

R^1 and R^2 , together with the carbon atom to which they are bonded, may form a ($\text{C}_3 - \text{C}_8$) cycloalkyl, wherein

- (i) the cycloalkyl may contain one heteroatom selected from O, N and S, and/or
- (ii) the cycloalkyl may be substituted with one, two, three or four substituents selected independently of one another from the group consisting of ($\text{C}_1 - \text{C}_3$) alkyl and halogen; or

R^1 and R^2 may, independently of one another, represent hydrogen or ($\text{C}_1 - \text{C}_3$) alkyl, wherein ($\text{C}_1 - \text{C}_3$) alkyl may be substituted with a substituent selected from hydroxy and chlorine;

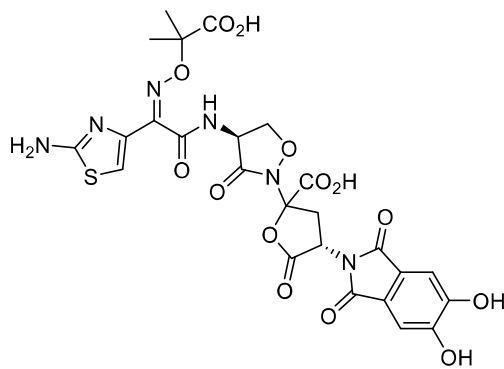
B is a bicyclic catechol or hydroxypyridone moiety bearing fragment defined by formula (Ia')



(Ia')

wherein P is an unsaturated 5-membered or 6-membered ring, which optionally may contain one carbonyl (CO) group, or two carbonyl (CO) groups, or one sulfone (SO₂) group, or a combination of one carbonyl (CO) and one sulfone (SO₂) group, and may further contain up to two additional N atoms; and

wherein Q may contain up to two N atoms, and wherein R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁ – C₃) alkyl, carbonyl, trifluoromethyl, cyano and a halogen; and salts thereof, solvates thereof, and solvates of the salts thereof; and



wherein compound I''' is excluded from formula (I).

2. The compound according to claim 1, wherein the halogen of R³ is fluorine or chlorine.
3. The compound according to claim 1, wherein the halogen of the cycloalkyl (ii) is fluorine or chlorine.
4. The compound according to claim 1, wherein the halogen of R⁴ is fluorine or chlorine.
5. The compound according to claim 1, wherein P is an unsaturated 5-membered ring.
6. The compound according to claim 1, wherein Q is benzene or pyridine.