

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. 6305 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 30 de abril de 2025.

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. 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 1 a 9 y 15 a 24 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.
- Las antiguas reivindicaciones 11 a 14 corresponden ahora a las nuevas reivindicaciones 1 a 5 dirigidas a compuestos específicos los cuales se encuentra debidamente soportados en la descripción, con el fin de definir 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.

2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

El examinador establece que:

- La reivindicación 1 no es clara porque en la fórmula (Ia') Q se representa como un anillo de benceno, mientras en la definición de B se menciona que este puede ser un fragmento de hidroxipiridona, lo cual tampoco es coherente cuando luego se menciona que Q puede tener hasta dos átomos de carbono.
- La reivindicación 1 no es clara porque se menciona que R^1 y R^2 forman un cicloalquilo (C_3-C_8), y luego se dice que el cicloalquilo puede tener un heteroátomo, lo que indica que este ya no sería un cicloalquilo, sino un heterocicloalquilo.
- La reivindicación 1 no tiene sustento en la descripción ya que hace referencia a solvatos.
- La reivindicación 1 incluye un disclaimer, el cual no es aceptable porque pretende excluir un compuesto que se encuentra divulgado en un documento que pertenece al campo técnico de la solicitud.

- La reivindicación 1 no está debidamente sustentada en la descripción porque las definiciones de A, B, R¹ y R² corresponden a grupos funcionales y no existe evidencia de que todos ellos conserven la misma actividad.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que las antiguas reivindicaciones 1 a 9 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio. Por tanto, se superan dichas objeciones. Ahora bien, considero que la materia ahora reivindicada sí que corresponde a una justa generalización de las enseñanzas de la descripción tal como requiere su despacho. De hecho, con la descripción de los compuestos de fórmula (I) junto con los ejemplos 1-40 descritos en el párrafo [0047] de la descripción, un versado en la materia está en plena capacidad de reconocer que la materia ahora reivindicada si se encuentra debidamente sustentada no solo en los ejemplos sino en la totalidad de las enseñanzas de la descripción.

En cuanto a que las antiguas reivindicaciones 13 y 14 (nuevas reivindicaciones 3 y 4) que se refieren a composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) y uno o más inhibidores de β -lactamasa no tienen sustento en la descripción, me permito manifestar mi completo desacuerdo con dicha apreciación, ya que estas reivindicaciones se encuentran plenamente sustentadas por la memoria descriptiva, como puede observarse, por ejemplo, en los párrafos [0055]-[0060] de la solicitud PCT en la sección denominada **Composiciones de la invención**. Agradecemos a su despacho hacer una lectura detallada de estos extractos en donde se hace evidente que la descripción sí que tiene el sustento suficiente para las composiciones reivindicadas. Resaltamos además que las composiciones de las reivindicaciones 3 y 4 son modalidades específicas de los compuestos descritos en las reivindicaciones 1 y 2 lo cual corresponde a una práctica amplia y mundialmente aceptada en el lenguaje de patentes. Además, los datos experimentales que se presentan en las Tablas 7 y 8, se analizan en los párrafos [0583] y [0584]. Por tanto, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

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.

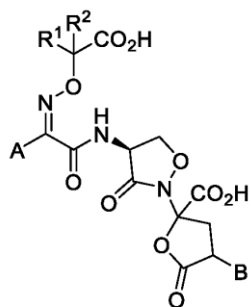
3. Unidad de Invención

El examinador establece que “Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es el compuesto de fórmula (I), y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento D1, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones”.

Además, indica que la invención presenta 4 diferentes conceptos técnicos inventivos.

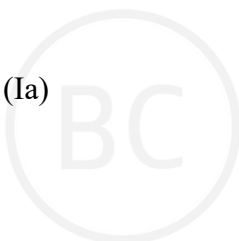
En respuesta a lo anterior, deseo manifestar respetuosamente mi desacuerdo con dicha apreciación, ya que como el mismo examinador reconoce “el concepto común es el compuesto de fórmula (I)”, en el que el **núcleo general** del compuesto de fórmula (I) **es común a todos los compuestos independiente de los sustituyentes**, por lo cual, mencionar diferentes grupos inventivos con base en los diferentes radicales no tiene ningún sentido.

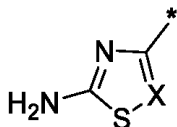
Para ofrecer mayor claridad en este sentido, la descripción claramente establece que la presente invención se refiere y abarca **compuestos de fórmula (I)** en donde dicha estructura claramente corresponde al **concepto inventivo común a todos los compuestos reivindicados** en la presente invención. De manera particular, la descripción de la presente invención hace referencia a compuestos abarcados dentro de la siguiente fórmula (I):



(I)

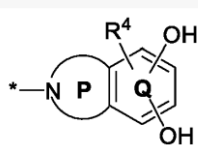
en donde A se define por la fórmula (Ia)





(Ia)

y en donde B se define por la siguiente formula:



(Ia')

Si el examinador hace un análisis detallado de las estructuras reivindicadas encontrará que la estructura de fórmula (I) junto con los radicales A y B **son comunes a todas las estructuras ahora reivindicadas**. Ahora bien, consideramos que elevar una objeción por falta de unidad de invención basados en el mundo de potenciales sustituyentes de una formula Markush daría a lugar a millones de “conceptos inventivos” lo cual no tendría un asidero técnico ni legal. De esta manera, tal como hemos demostrado, todos los compuestos ahora reivindicados comparten un núcleo general dado por la estructura de formula (I) junto con los radicales A y B. Ahora bien, tal como establece el Instructivo examen de solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad de su despacho, la unidad de invención¹ debe entenderse de la siguiente manera:

– Unidad de invención

“La solicitud debe estar relacionada con una sola invención o, en caso de un grupo de invenciones, esas invenciones sólo pueden ser objeto de la misma solicitud si están vinculadas de tal manera entre sí que formen un solo concepto inventivo general.

Unidad significa que una solicitud puede contener dos o más invenciones, sólo si estas pertenecen a un solo concepto inventivo general.

¹ Instructivo examen de solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad. Unidad de invención. Qué es unidad de invencion.

Se debe entender por “único concepto inventivo” al conjunto de características (o elementos) técnicas nuevas e inventivas que son comunes a todas las invenciones”.

Del anterior extracto, se entiende que existe unidad de invencion siempre y cuando exista un concepto inventivo general que sea común y vinculante a la invencion. Así mismo, establece el instructivo que existe unidad de invencion cuando el conjunto de características técnicas nuevas e inventivas sean comunes a todas las invenciones en lo que se denomina un único concepto inventivo. Así las cosas, extrapolando estas enseñanzas al caso que nos ocupa, es claro que los compuestos ahora reivindicados sí que comprende características nuevas e inventivas que son comunes a todos los compuestos, entendiéndose estas características como el núcleo general dado por **la estructura de formula (I) junto con los radicales A y B.**

Por otre parte, el instructivo también establece lo siguiente con respecto al cumplimiento del requisito de unidad de invencion:

“si las posibles invenciones resuelven el mismo problema técnico objetivo y tienen características técnicas esenciales en común y éstas son el único concepto inventivo común de las invenciones, se concluirá que hay unidad de invención²”.

De acuerdo con lo anterior, queda claro entonces que los compuestos de la invencion además de compartir un núcleo estructural común a todos ellos (único concepto inventivo) también resuelven el problema técnico planteado de proporcionar compuestos con actividad antibiótica mejorada tal como se ha demostrado en los ejemplos de actividad descritos en el pliego descriptivo y en los ejemplos adjuntos al presente memorial y que serán discutidos en la sección de nivel inventivo.

Finalmente, se han eliminado las antiguas reivindicaciones 1 a 9 y 15 a 24 que fueron referidas por el Examinador en los Grupos Inventivos 2, 3 y 4. Asimismo, el compuesto 17 divulgado en **D1** ya no se encuentra dentro del alcance del nuevo pliego reivindicatorio.

² Instructivo examen de solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad. Unidad de invención. Qué es unidad de invencion. Método para examinar unidad de invención. Página 57.

De esta manera, amablemente solicito retirar las objeciones al respecto, ya que la invención cumple con todos los requerimientos dispuestos en el Artículo 25 de la Decisión 486 de 2000.

4. Novedad

El Examinador establece que las reivindicaciones **1, 5, 6, 8, 9, 15 a 18 y 21 a 24** carecen de novedad a la luz de las enseñanzas del documento **D1**.

A este respecto, como se indicó previamente, las antiguas reivindicaciones 1 a 9 y 15 a 24 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio y la nueva materia en estudio se encuentra dirigida a los compuestos reivindicados en las antiguas reivindicaciones 10 y 11 (nuevas reivindicaciones 1 y 2). Por tanto, las nuevas reivindicaciones son novedosas con respecto a las enseñanzas de **D1**.

5. Nivel Inventivo

El Examinador establece que las reivindicaciones **2, 3, 4, 7 y 10 a 14** carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1 y D4**. Además, indica que **D1** enseña que el compuesto 17 era conocido en el momento del desarrollo de la presente invención, y que la combinación de **D1 y D4** enseña cómo modificar el compuesto 17 para proporcionar compuestos antibióticos alternativos.

En respuesta a lo anterior, deseo resaltar que la antigua reivindicación **2** era dependiente de la antigua reivindicación 1, y como se indicó previamente, las antiguas reivindicaciones **1 a 9** han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio. Por tanto, se supera dicha objeción.

Por otro lado, con respecto a la antigua reivindicación **10**, la cual ahora corresponde a la nueva reivindicación **1**, me permito señalar que muchos de los compuestos ahora reivindicados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentan “*efectos sorprendentes*” en relación con la técnica anterior citada **D1 y D4**.

En primer lugar, me permito dirigir la atención del examinador a los datos presentados en las Tablas 3 a 8 de la descripción de la presente solicitud, los cuales muestran las actividades antibacterianas y los beneficios relacionados de los compuestos reivindicados obtenidos en las pruebas realizadas.

En dichas Tablas se puede apreciar que los compuestos representativos de la presente invención exhibieron 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 antibacteriana mejorada de los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

Adicionalmente, y con el fin de sustentar aún más la actividad antibacteriana de los compuestos ahora reclamados en la presente solicitud, me permito adjuntar a este memorial un documento en donde se presentan experimentos adicionales realizados por el Solicitante, el cual contiene datos experimentales que demuestran la actividad antibacteriana de los compuestos **3, 14, 24, 37, 38 y 39** (Ver Anexo - **Sección I. Actividad adicional de compuestos de la invención**), los cuales se presentan en la siguiente tabla. Resaltamos además que los datos de actividad complementarios son aceptados por su despacho y como evidencia adicional ante una objeción por falta de nivel inventivo³.

Tabla 1. Actividad antibacteriana de los compuestos representativos

Organismo	Mecanismo de resistencia	Comp 3	Comp 14	Comp 24	Comp 37	Comp 38	Comp 39
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Tipo salvaje	0.5	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25

³ Instructivo examen de solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad. Información complementaria y ejemplos comparativos.

Organismo	Mecanismo de resistencia	Comp 3	Comp 14	Comp 24	Comp 37	Comp 38	Comp 39
Complejo de especies de <i>Citrobacter freundii</i>	OXA-181	0.25	0.03	0.06	0.03	≤ 0.015	0.06
Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1	8	1	2	1	1	0.25
<i>Escherichia coli</i>	Tipo salvaje	0.25	0.12	0.12	0.06	0.12	0.25
<i>Escherichia coli</i>	pSMART_Cfreundii_AmpC	1	0.06	0.12	0.06	0.06	0.12
<i>Escherichia coli</i>	pSMART_Ecloacae_AmpC	0.25	0.03	0.06	0.06	0.06	0.06
<i>Escherichia coli</i>	TEM-26 isogénico	0.06	≤ 0.015	0.03	≤ 0.015	0.03	0.06
<i>Escherichia coli</i>	TEM-10 isogénico	0.25	0.03	0.03	≤ 0.015	0.03	0.03
<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-15	1	2	2	1	4	1
<i>Escherichia coli</i>	SHV-12	2	2	2	2	4	1
<i>Escherichia coli</i>	CMY-2	8	1	2	0.5	0.5	1
<i>Escherichia coli</i>	Plásmido pSMART vacío	0.06	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	0.03	0.03
<i>Klebsiella aerogenes</i>	VIM-1, SHV-12	2	0.25	0.5	0.5	0.12	0.25

Organismo	Mecanismo de resistencia	Comp 3	Comp 14	Comp 24	Comp 37	Comp 38	Comp 39
<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC-2, TEM-1	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-163, OXA-1_OXA-30, SHV-1, TEM-1	0.25	0.12	0.12	0.06	0.5	0.12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	0.12	0.03	0.06	≤ 0.015	0.03	0.06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48, SHV-1	0.03	≤ 0.015	0.03	≤ 0.015	0.03	≤ 0.015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV-12	0.06	≤ 0.015	0.03	≤ 0.015	0.03	0.06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	0.06	0.03	0.06	≤ 0.015	0.06	4
<i>Proteus mirabilis</i>	DHA-1	2	8	2	1	0.03	0.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tipo salvaje	4	0.25	0.12	0.25	0.5	0.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AmpC sobreexpresado	8	1	0.5	1	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	OprD negativo	2	0.25	0.25	0.25	0.5	1
<i>Serratia marcescens</i>	SME-2	0.5	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
<i>Serratia marcescens</i>	AmpC sobreexpresado	0.5	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12



De la tabla anterior, se puede observar que los compuestos referidos presentaron actividad contra bacterias Gramnegativas, incluidas cepas resistentes. Además, la CIM de los compuestos indicados contra cepas de tipo salvaje de *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* osciló entre **0,03 y 4 µg/ml**. Asimismo, se observa que los compuestos también mostraron actividad contra cepas resistentes de *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca* y *Pseudomonas aeruginosa* y la CIM para estas cepas osciló entre **≤ 0.015 y 8 µg/ml**.

En vista de lo anterior, me permito resaltar que contrario a lo establecido por el examinador en el Oficio que se contesta, los compuestos ahora reivindicados son algo más que simples alternativas al compuesto 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**, las cuales permiten descubrir que los compuestos ahora reivindicados tienen la actividad bacteriana deseada que ha sido demostrada en la presente solicitud y no se encuentra sugerida o enseñada en el arte previo citado **D1** y **D4**.

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 lactivicina 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 los compuestos reclamados en las nuevas reivindicaciones son inventivos con respecto al arte previo.

Con respecto a **D4**, me permito señalar que este documento se refiere a derivados de monobactamas útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas, especialmente infecciones por bacterias gram-negativas, así como a métodos para usar dichos compuestos en el tratamiento de infecciones bacterianas y a composiciones y combinaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Por lo tanto, no existe ninguna sugerencia o enseñanza en **D1** y **D4**, solos o en combinación, que hubieran guiado al experto en la materia a obtener los compuestos específicos reclamados en la presente solicitud.

Adicionalmente, me permito señalar que algunos de los compuestos reivindicados presentan mejoras inesperadas en características importantes de los compuestos antimicrobianos, y estas mejoras no se podían predecir a partir de la estructura del compuesto 17 de **D1** ni de las enseñanzas combinadas de la técnica anterior citada.

Por ejemplo, en la **Sección II. Vida Media de los Medicamentos Farmacéuticos** del documento adjunto a este memorial, se demuestra una mejora en la vida media de algunos de los compuestos reclamados. En este sentido, la vida media ($t_{1/2}$) de un fármaco se refiere al tiempo necesario para que su concentración en el torrente sanguíneo disminuya en un 50 %. Además, se trata de un parámetro farmacocinético fundamental que influye en la frecuencia de dosificación, la duración del efecto terapéutico, el tiempo necesario para alcanzar niveles de equilibrio y la velocidad de eliminación del fármaco, por lo cual, desde el punto de vista clínico, la vida media proporciona información sobre la eficacia clínica, es decir:

- (i) cuánto tiempo permanece activo un fármaco en el organismo,

(ii) influye en las decisiones sobre los intervalos de dosificación, y

(iii) desempeña un papel fundamental a la hora de determinar los tiempos de retirada adecuados en las pruebas de fármacos o en los casos de interrupción del tratamiento.

Además, como se muestra en la tabla a continuación, se observó que el compuesto 17 de **D1** tenía una vida media corta, de aproximadamente 0,6 h. Por el contrario, los compuestos **24** y **37** mostraron vidas medias significativamente más largas, de **1,31** y **3,95** h, respectivamente, lo que sugiere que podrían tener una mayor eficacia en ratones y, potencialmente, en seres humanos. Esta diferencia es crucial y resalta las ventajas farmacocinéticas que no habrían sido predecibles solo a partir de la estructura o la potencia *in vitro* (CMI).

Número de Compuesto	Número FPI	t _{1/2} (h)
I''' (LTV-17, 17 in D1)	FPI-2090	0.60
4	FPI-2093	0.66
1	FPI-2094	0.75
5	FPI-2097	0.67
8	FPI-2100	0.59
18	FPI-2106	0.96
24	FPI-2121	1.31
37	FPI-2119	3.95
39	FPI-2124	0.61

Es más, los solicitantes también demuestran mejoras inesperadas en características tales como la actividad antibacteriana *in vitro*, la cinética de eliminación y la eficacia *in vivo*, tal y como se muestra en la **Sección III. Diferenciación de LTV-17 (Compuesto 17 de D1)** del documento adjunto a este memorial, en donde los resultados obtenidos se muestran en comparación con el compuesto 17 de **D1**. En la tabla a continuación se presentan los resultados de la actividad antibacteriana *in vitro* contra cepas bacterianas específicas:

Tabla X. Actividad antibacteriana de LTV-17 y los compuestos representativos



Identificación del Compuesto	FPI No.	CMI $\mu\text{g/ml}$	
		<i>E. cloacae</i> 1132520 (AmpC constitutivo)	<i>E. cloacae</i> 1132519 (AmpC constitutivo)
LTV-17 (Cmpd 17 of D1)	FPI-2090	>16	8
Compound 1	FPI-2094	4	4
Compound 6	FPI-2098	4	2
Compound 8	FPI-2100	4	2
Compound 10	FPI-2103	4	4
Compound 11	FPI-2104	4	4
Compound 12	FPI-2105	4	4
Compound 36	FPI-2109	4	2
Compound 13	FPI-2112	4	2
Compound 37	FPI-2119	4	4

En la tabla anterior, se presenta la CMI de cada compuesto frente a las dos cepas de prueba y se observó una actividad significativa de los compuestos analizados (compuestos **1, 6, 8, 10, 11, 12, 36, 13 y 37**) con un rango de CMI de **2-4 $\mu\text{g/ml}$** , en comparación con LTV-17, el cual no presentó actividad frente a *E. cloacae* 1132520 a la concentración máxima de 16 $\mu\text{g/ml}$ o por encima del punto de corte clínico para *E. cloacae* (CMI = 8 $\mu\text{g/ml}$). Estos datos sugieren que los compuestos de prueba tienen el potencial de tratar infecciones causadas por la cefalosporinasa β -lactamasa AmpC de *E. cloacae*, mientras que el LTV-17 podría no ser eficaz contra dichas infecciones.

En cuanto a la cinética de eliminación, se presenta a continuación una Figura comparativa entre la cinética de eliminación del LTV-17 y el Compuesto 1 probado contra *E. cloacae* OC 4092 a 1X, 4X y 16X de CMI en CAMHB.



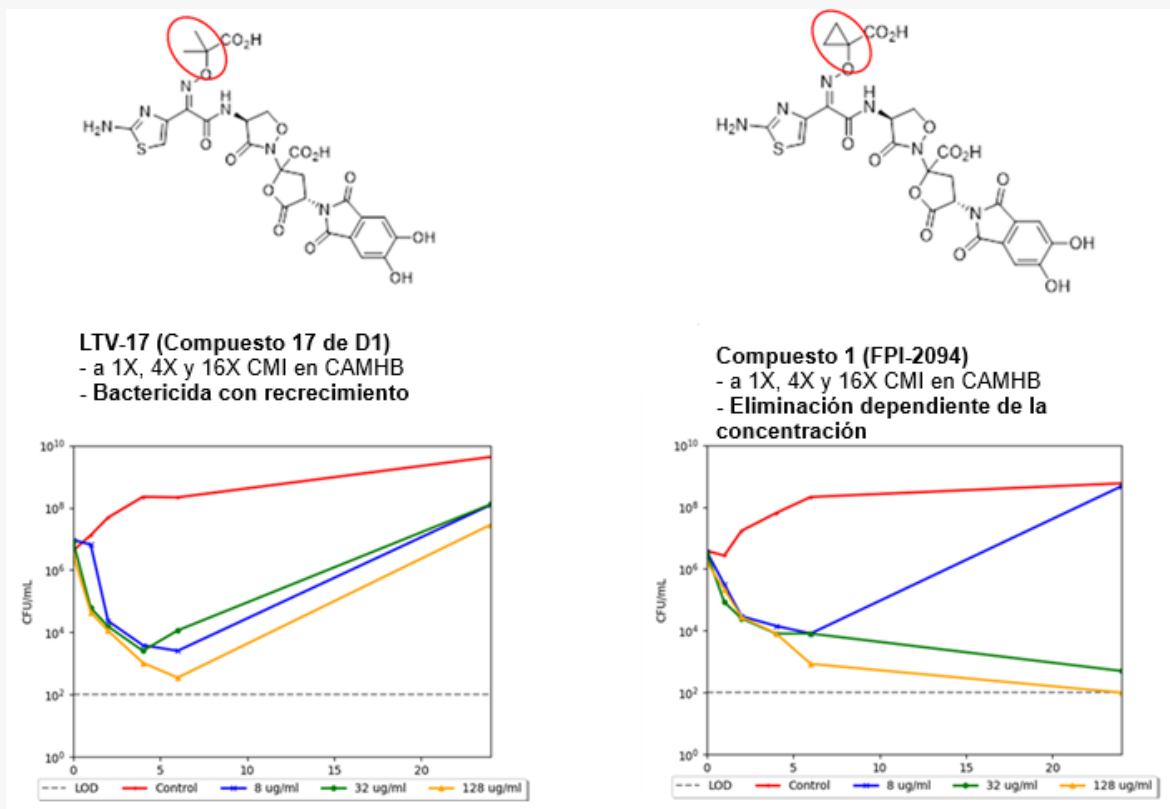


Figura X. Cinética de eliminación del LTV-17 y el Compuesto 1 probado contra *E. cloacae* OC 4092 a 1X, 4X y 16X de CMI en CAMHB

De la Figura anterior se observa que, tanto el LTV-17 como el Compuesto 1 presentaron actividad bactericida durante **las primeras 6 horas** tras la incubación inicial en todas las concentraciones del fármaco. Sin embargo, se observó un recrecimiento significativo en los cultivos que contenían LTV-17 en todas las concentraciones analizadas, lo que demuestra que el pequeño cambio observado en las dos estructuras mostradas anteriormente puede tener efectos inesperados y significativos. Además, el Compuesto 1 continuó suprimiendo el crecimiento bacteriano durante más de 24 horas a concentraciones de 4x y 16x de CMI. Por lo cual, estos resultados sugieren que el **Compuesto 1 tiene una actividad bactericida**, mientras que el LTV-17 no logró suprimir el crecimiento durante más de 6 horas, por tanto, este descubrimiento es de vital importancia, ya que destaca la mayor eficacia esperada del Compuesto 1 con respecto al LTV-17.

Con respecto a la eficacia *in vivo*, se presenta a continuación una Figura comparativa de la eficacia *in vivo* del LTV-17 y el Compuesto 37.

Inoculum size: 7.00×10^4 CFU/mouse.

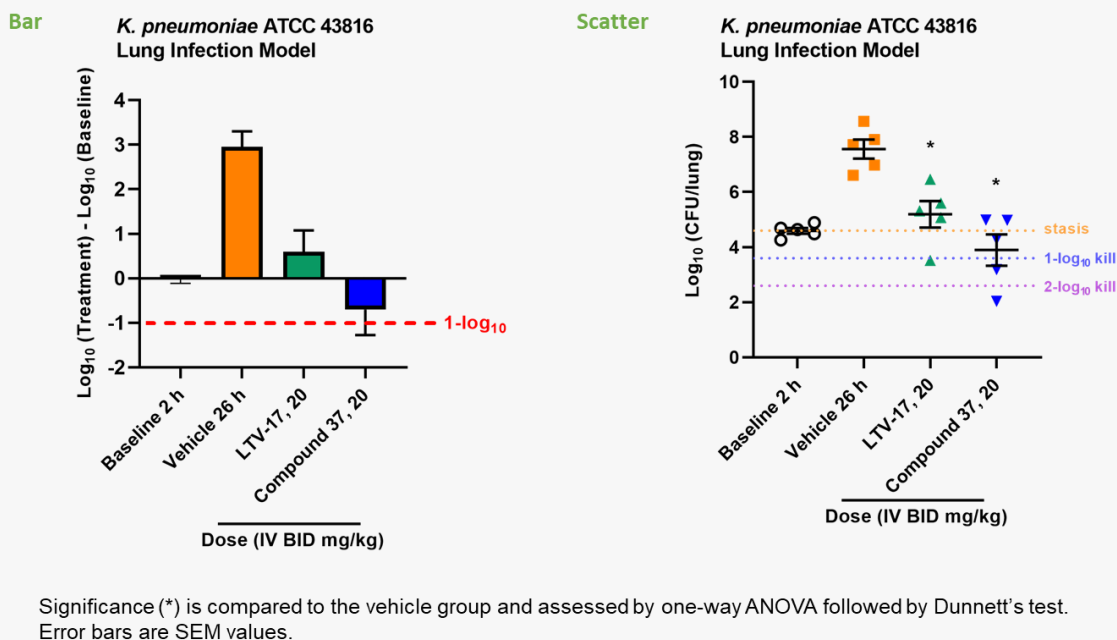


Figura X. Modelo de infección pulmonar en ratones por *Klebsiella pneumoniae* ATCC 43816

En la Figura anterior se observa que, con una dosis intravenosa de 20 mg/kg del Compuesto 37, se produjo una reducción significativa de la carga bacteriana pulmonar en comparación con el grupo de referencia y esto indicaba que el Compuesto 37 fue eficaz para tratar la infección pulmonar en los grupos de ratones de prueba. Sin embargo, el LTV-17 no logró reducir los tejidos pulmonares por debajo del grupo de referencia. Por lo cual, estos resultados sugieren que el Compuesto 37 fue **significativamente más eficaz en el tratamiento de las infecciones pulmonares en ratones** en comparación con el LTV-17.

Así las cosas, contrario a las afirmaciones presentadas por el examinador en el Oficio que se contesta, queda demostrado que **los compuestos reivindicados en el nuevo pliego reivindicatorio son más que simples alternativas** del compuesto 17 divulgado en el arte previo citado.

En tercer lugar, 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 y D4**.

Así las cosas, es claro que el examinador basó su análisis solo en la comparación de las diferencias de la presente solicitud con el documento **D1** y la búsqueda de otro documento que **“curara”** dichas diferencias. Además, el hecho de que un experto en la materia pueda modificar las características específicas necesarias, como lo asume el Examinador, para llegar al objeto reivindicado no significa que el experto en la materia lo haría con la expectativa de alguna mejora, ya que **en ninguno de los documentos citados se sugieren los mismos elementos de la materia reivindicada.**

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 y 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, lo cual no sucede en este caso. Por lo cual, la materia reivindicada en la nueva reivindicación **1** difiere de gran manera con aquella divulgada en el arte previo y, por tanto, es inventiva a la luz de las enseñanzas de **D1** y **D4**.

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 a los compuestos reivindicados 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**, **D4** y los compuestos actualmente reclamados en la presente solicitud.

En vista de lo anterior, y considerando el siguiente extracto del Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad 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 (...)*” (*subrayado fuera de texto*), y del análisis realizado al Oficio No. 6305, 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 los compuestos 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.

Otro ejemplo de este fallo es que el examinador se refiere a apartados de **D4** en donde se mencionan sustituyentes del compuesto de fórmula (I), pero no corresponden a los compuestos reivindicados, por lo que no existe **ninguna motivación válida y justificada** para que el experto en la materia seleccione específicamente unos compuestos como se reclaman en la presente solicitud.

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* los compuestos como los reivindicados actualmente, 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 esos documentos, lo cual no ocurre en el presente caso.

Visto lo anterior queda claro que las enseñanzas de **D1** y **D4**, solos 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 dichos documentos, es que el examinador conoce de antemano la invención, lo cual lo lleva a seleccionar las partes de **D1** y **D4** que se relacionan con la invención reivindicada 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** y **D4**, ya que dichas anterioridades fallan en divulgar las características de los compuestos, así como los efectos reivindicados en esta solicitud.

Así las cosas, es más que evidente que el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar “posible de alcanzar”, debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable. Así, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz de los documentos citados, pues siguiendo las enseñanzas de **D1** y **D4**, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia modificada y aquí reclamada, ni podría esperar que ésta presentase los efectos que revisten y que se han discutido anteriormente.

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.

6. Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Resultados de actividad adicional
- Tasa Oficial por Modificación

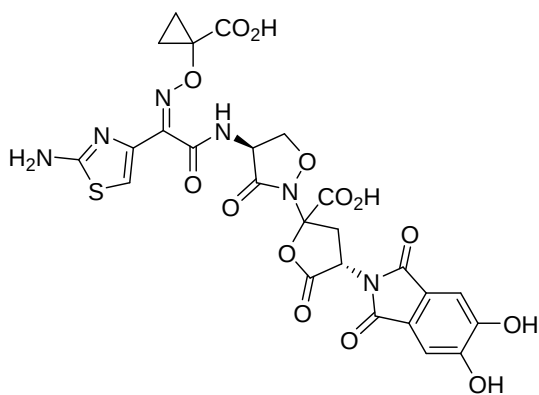
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

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

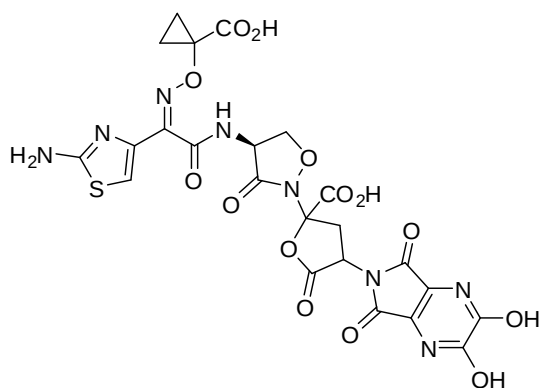


REIVINDICACIONES

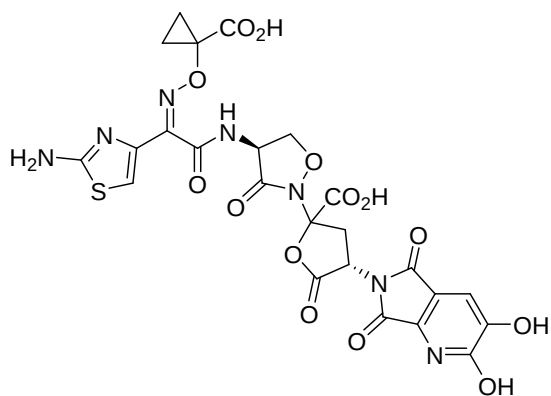
1. Un compuesto seleccionado de los siguientes:



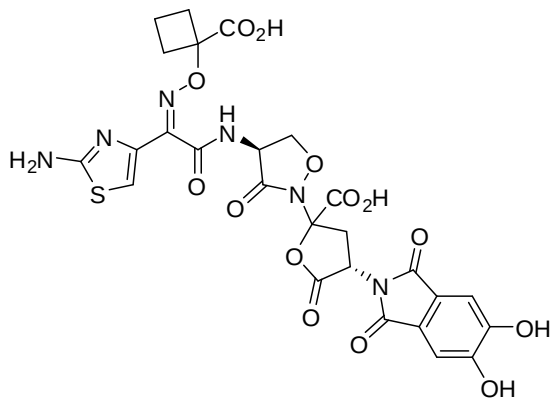
1



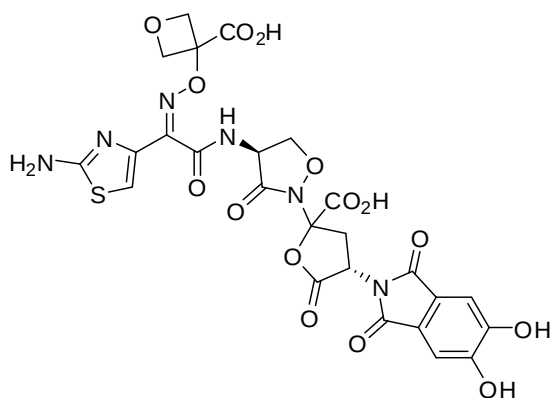
2



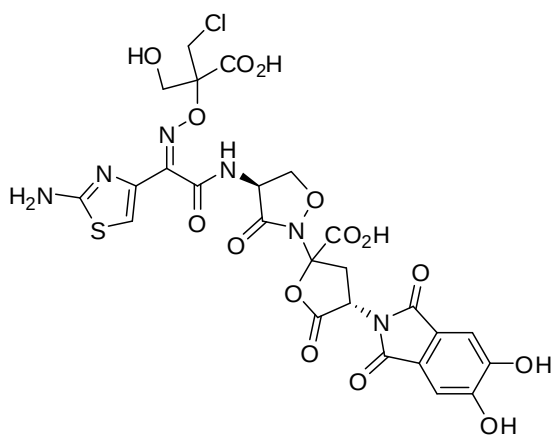
3



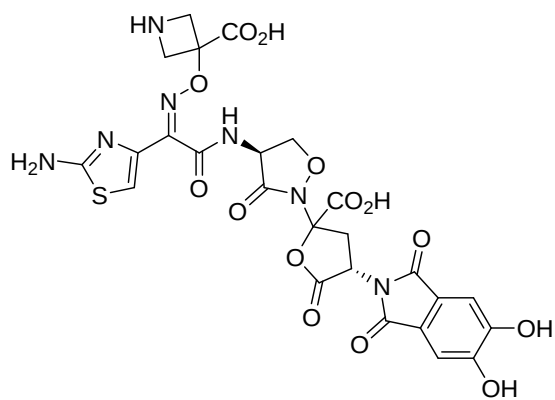
4



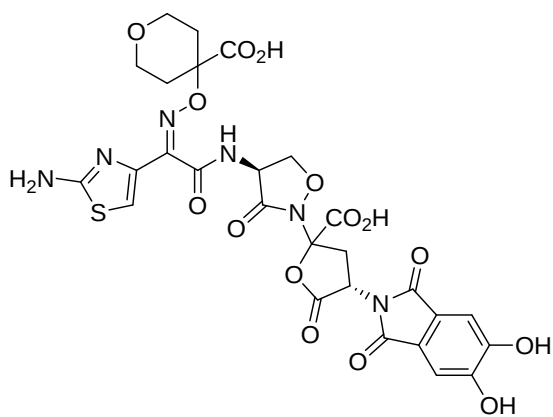
5



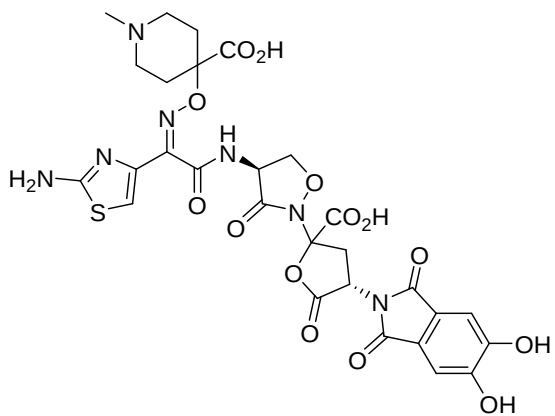
6



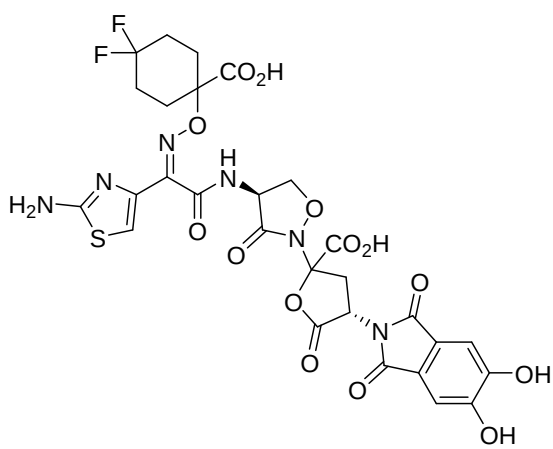
7



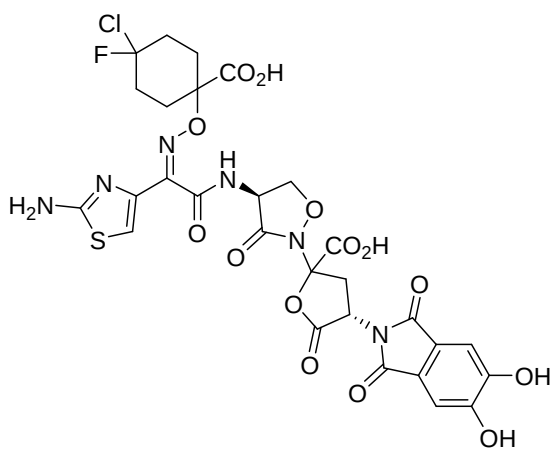
8



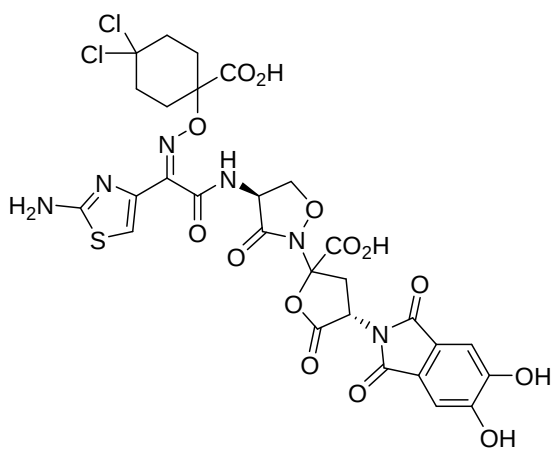
9



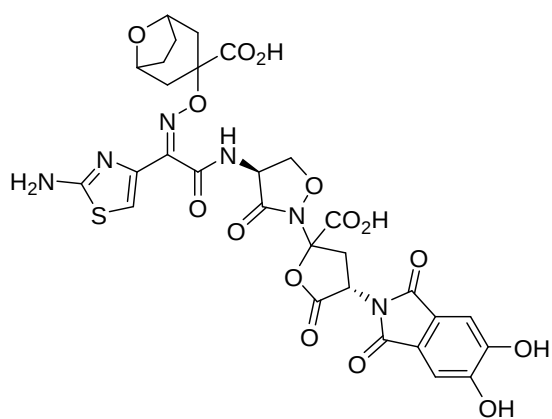
10



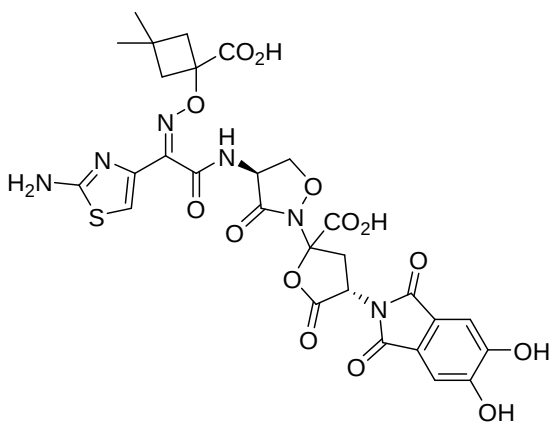
11



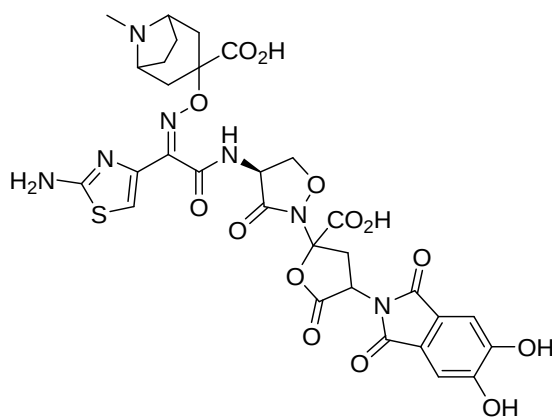
12



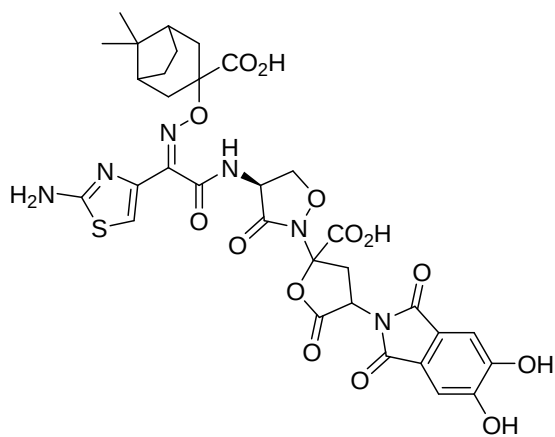
13



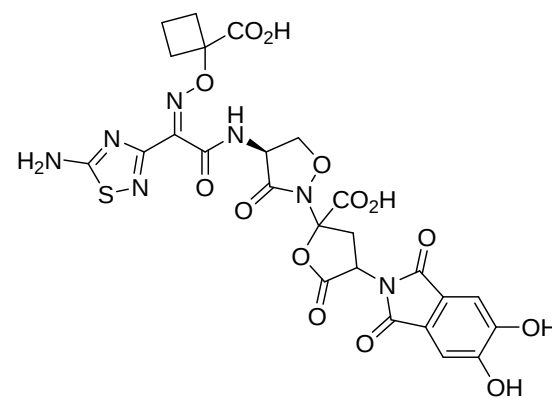
14



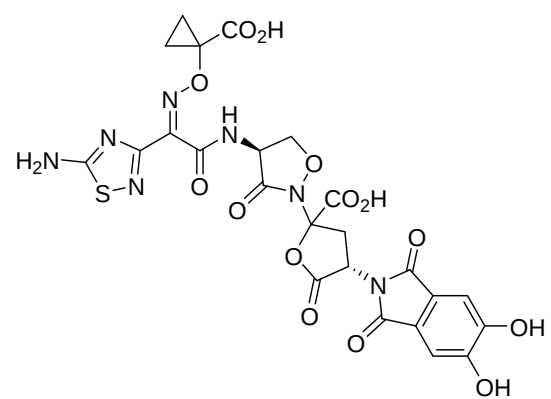
15



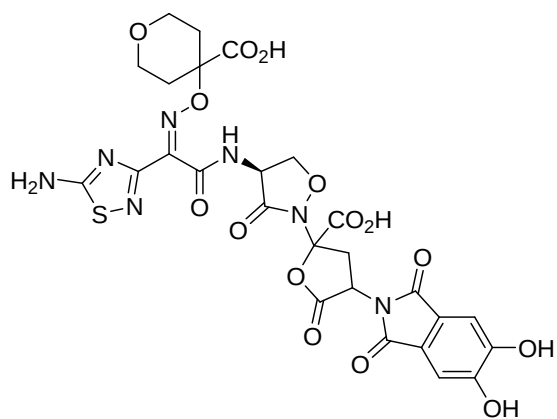
16



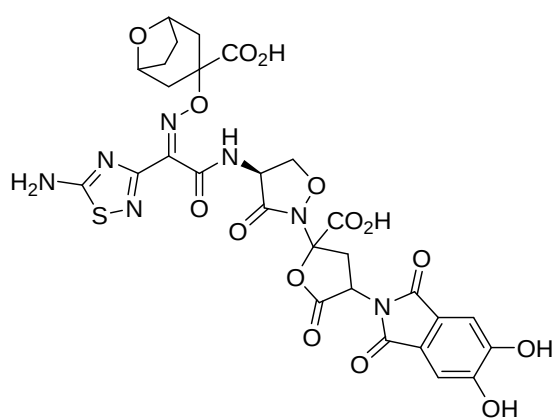
17



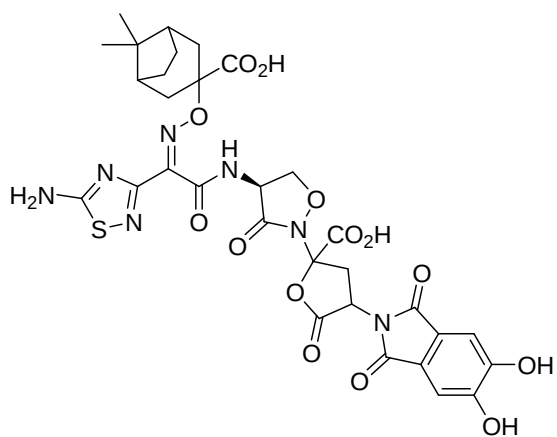
18



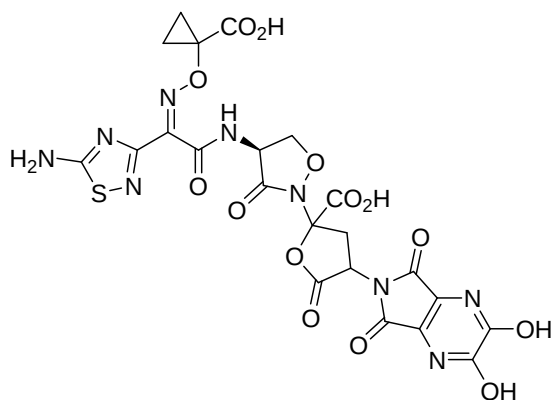
19



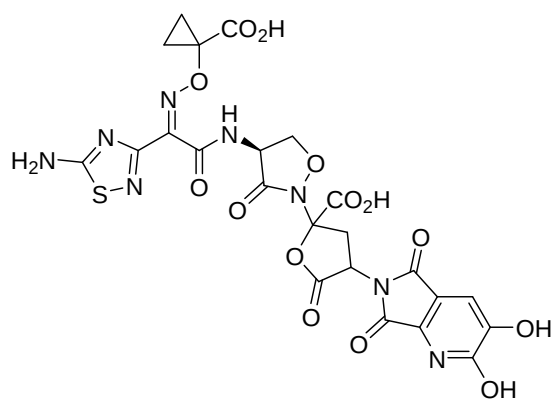
20



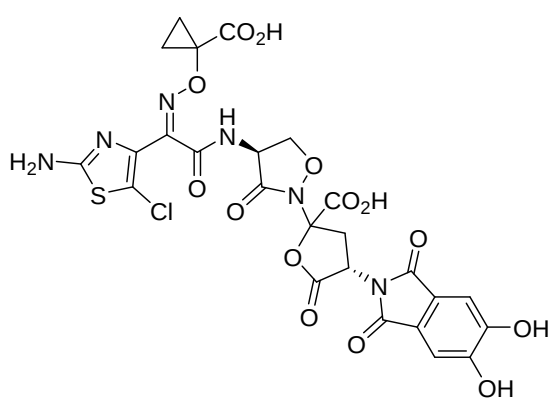
21



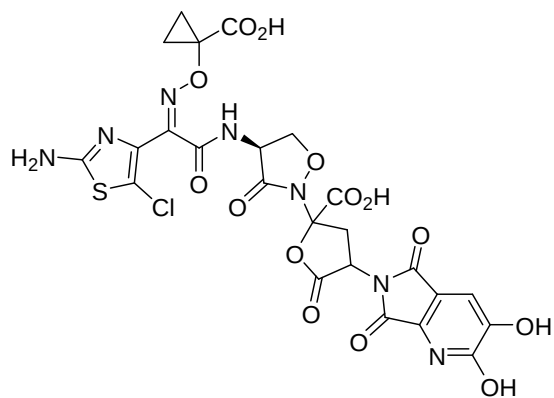
22



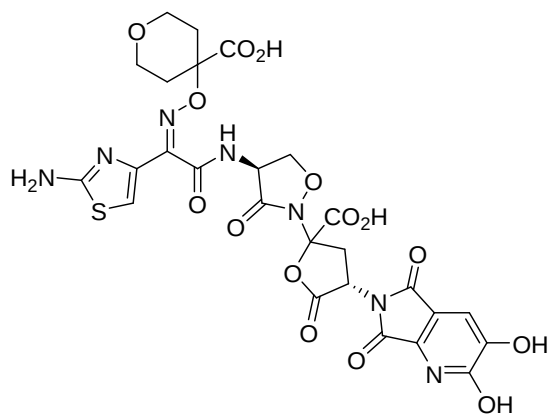
23



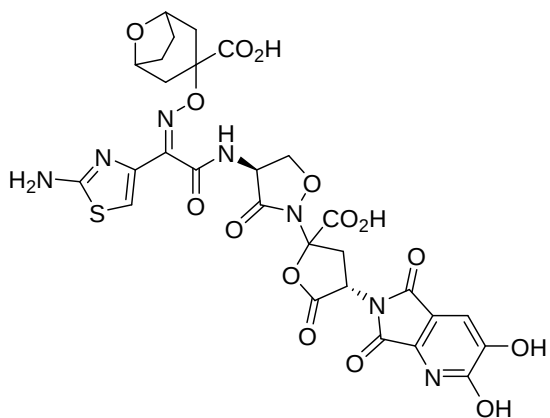
24



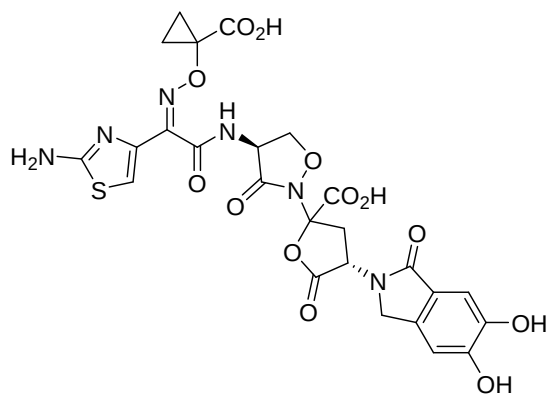
25



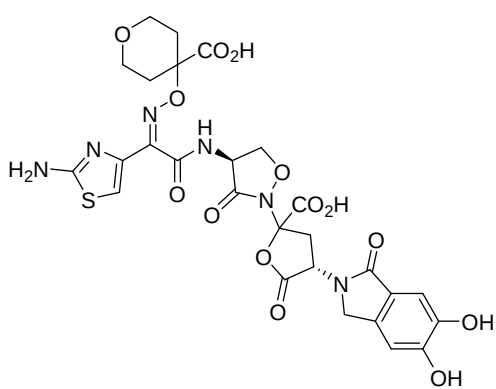
26



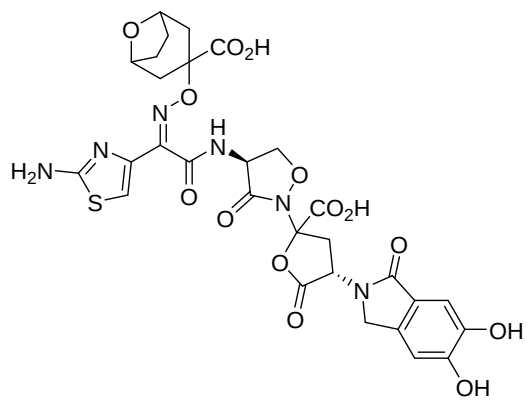
27



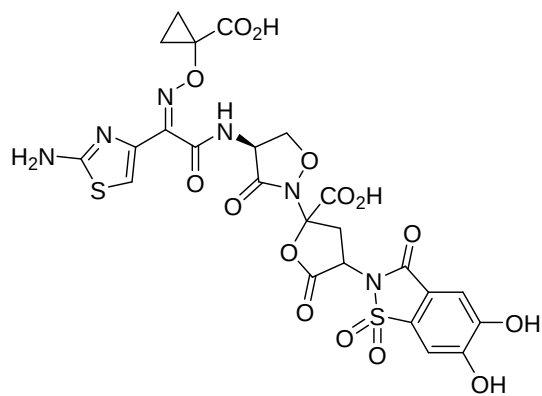
28



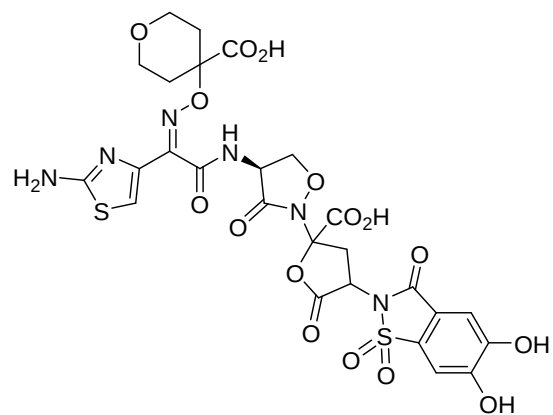
29



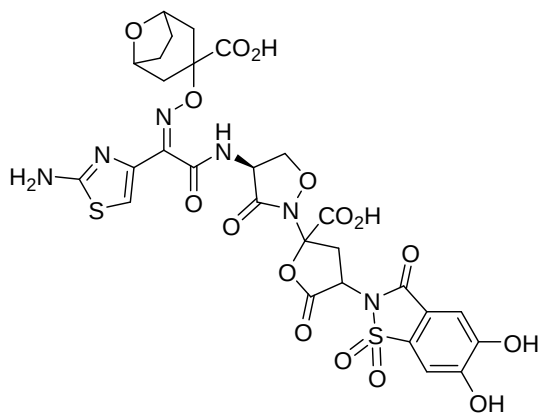
30



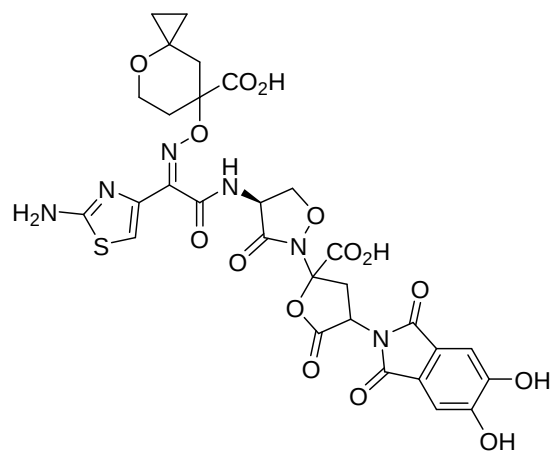
31



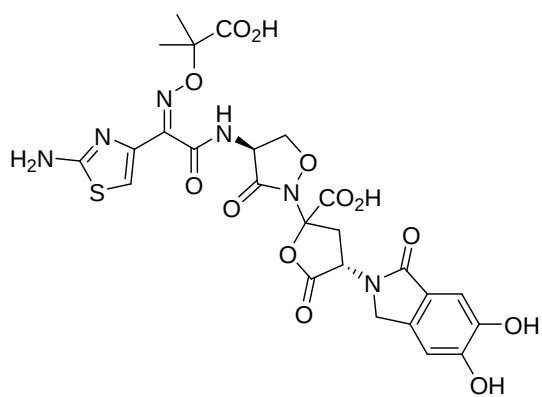
32



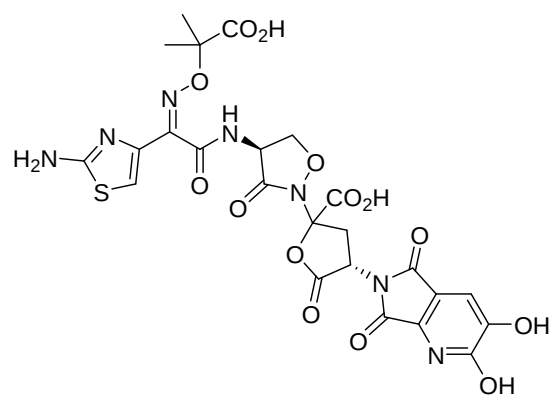
33



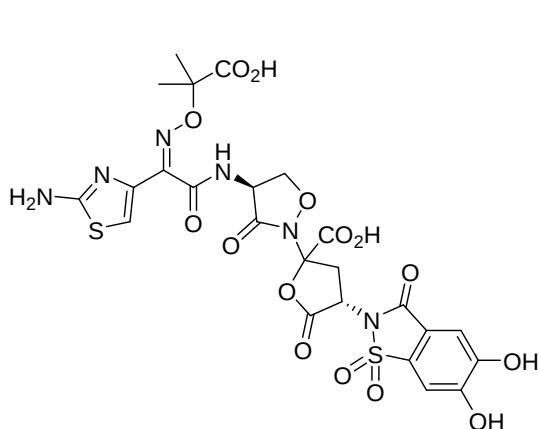
34



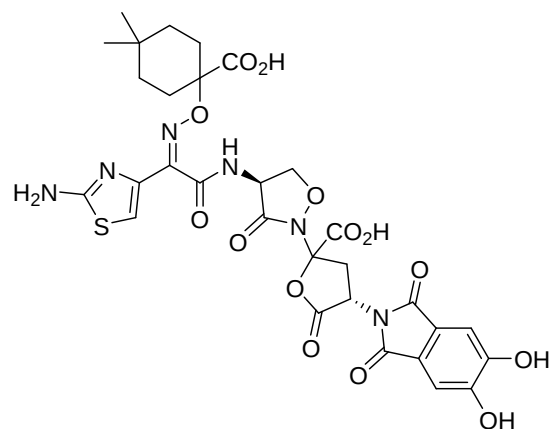
35



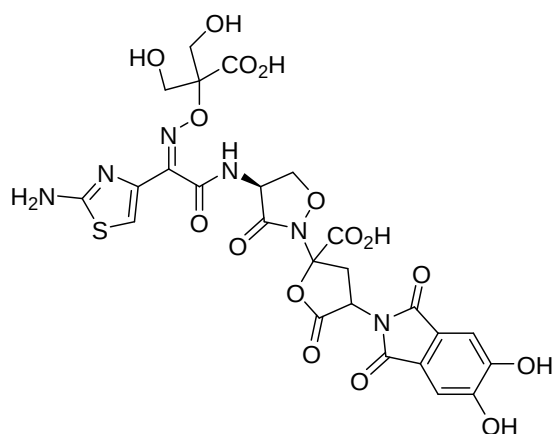
36



37



38, o



39

2. Un compuesto seleccionado de los siguientes:

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-pirrol-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-pirrol-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-dioxoisindolin-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-dioxoisindolin-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-dioxoisindolin-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-dioxoisindolin-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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol-3-il)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-pirrol-3-il)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-carboxyciclopropil)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-carboxyciclopropil)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-il)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

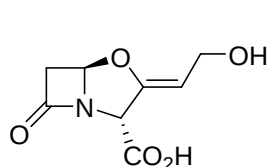
ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(1-carboxi-4,4-dimetilciclohexil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico, o

ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(2-carboxi-1,3-dihidroxipropan-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.

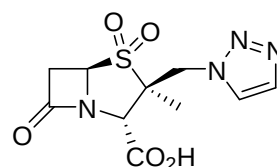
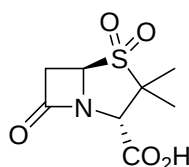
3. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la reivindicación 1 o 2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

4. Una composición farmacéutica que comprende (i) uno o más compuestos de la reivindicación 1 o 2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, (ii) uno o más inhibidores de β-lactamasa, y (iii) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

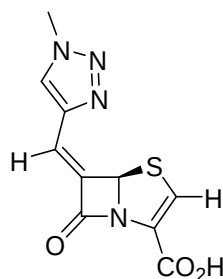
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde los inhibidores de β-lactamasa se seleccionan entre la fórmula (1^a) a (1^{z'}):



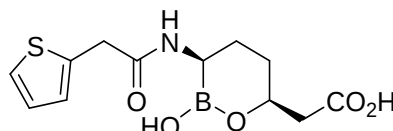
1^a (ácido clavulánico) 1^b (sulbactam)



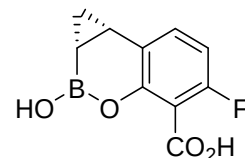
1^c (tazobactam)



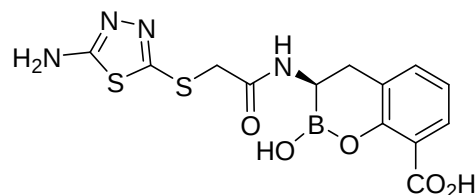
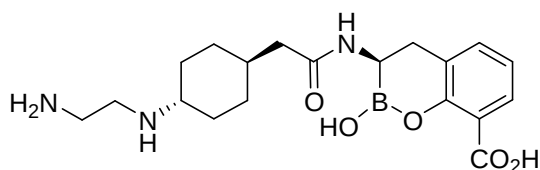
1^d (BRL-42715)

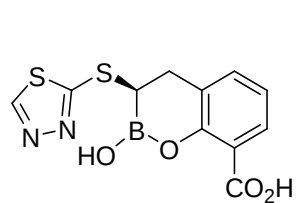
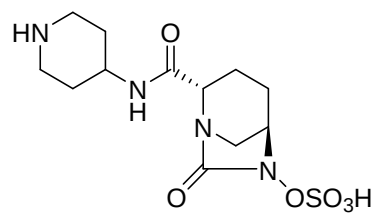
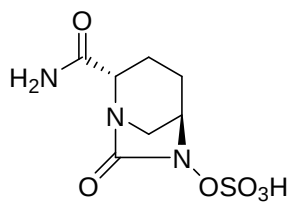
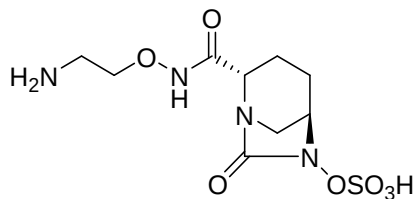
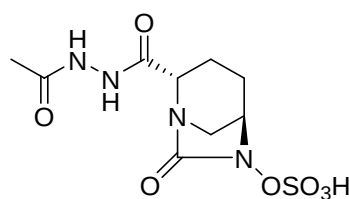
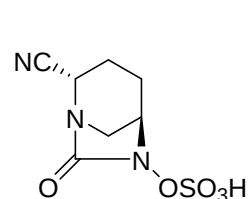
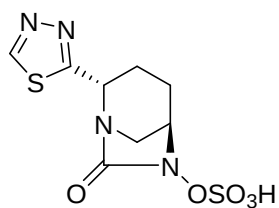
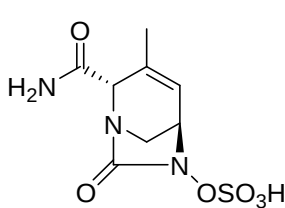
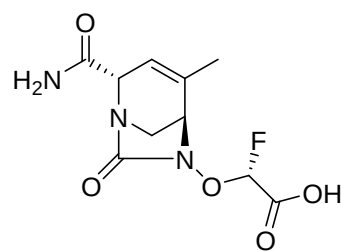
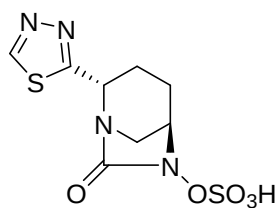
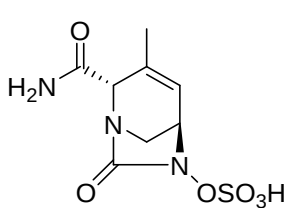
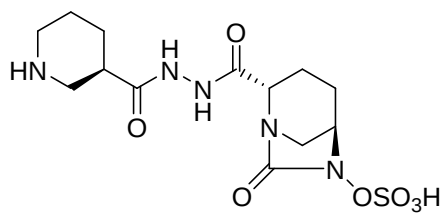
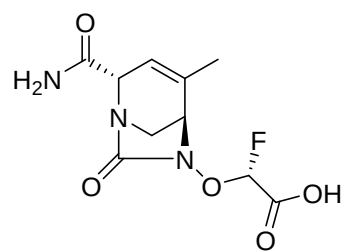
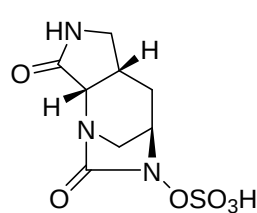
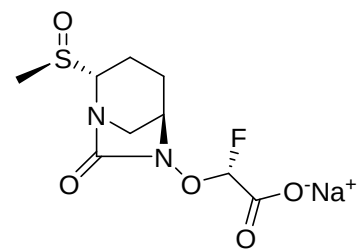
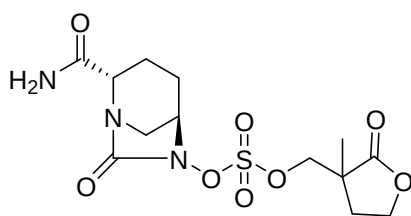
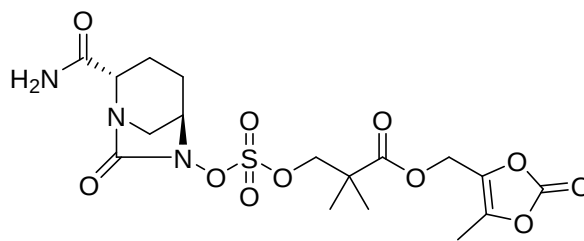


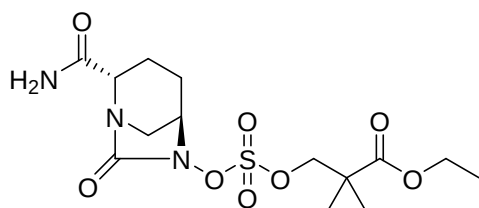
1^e (vaborbactam)



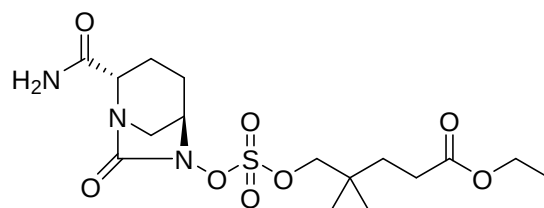
1^f (QPX-7728)



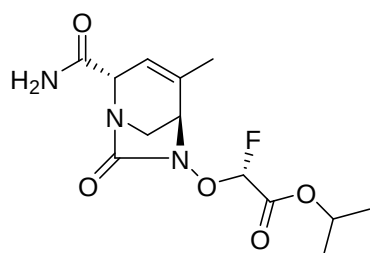
1^g (taniborbactam, VNRX-5133)1^h (RPX-7262)1ⁱ (RPX-7282)1^j (NXL-104)1^k (relebactam)1^l (nacubactam)1^m (FPI-1523)1ⁿ (WCK 4234)1^o1^p (durlobacta)1^q (ETX-1317)1^r (zidebactam)1^s1^t1^u1^v



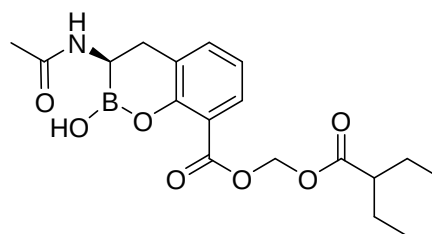
1^w (ARX-1796)



1^x

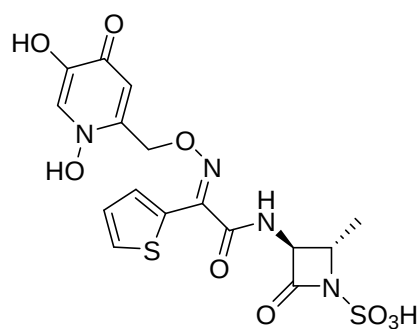


1^y (ETX-0282)



1^z (VNRX-7145)

y



1^{z'} (Syn2190).

I. Actividad adicional de compuestos de la invención

Tabla 1. Actividad antibacteriana de los compuestos representativos

Organismo	Mecanismo de resistencia	Compuesto 3	Compuesto 14	Compuesto 24	Compuesto 37	Compuesto 38	Compuesto 39
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Tipo salvaje	0.5	0,25	0,25	0,25	0.5	0,25
Complejo de especies de <i>Citrobacter freundii</i>	OXA-181	0,25	0.03	0.06	0.03	<=0,015	0.06
Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1	8	1	2	1	1	0,25
<i>Escherichia coli</i>	Tipo salvaje	0,25	0.12	0.12	0.06	0.12	0,25
<i>Escherichia coli</i>	pSMART_Cfreundii_AmpC	1	0.06	0.12	0.06	0.06	0.12
<i>Escherichia coli</i>	pSMART_Ecloacae_AmpC	0,25	0.03	0.06	0.06	0.06	0.06
<i>Escherichia coli</i>	TEM-26 isogénico	0.06	<=0,015	0.03	<=0,015	0.03	0.06
<i>Escherichia coli</i>	TEM-10 isogénico	0,25	0.03	0.03	<=0,015	0.03	0.03
<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-15	1	2	2	1	4	1
<i>Escherichia coli</i>	SHV-12	2	2	2	2	4	1
<i>Escherichia coli</i>	CMY-2	8	1	2	0.5	0.5	1
<i>Escherichia coli</i>	Plásmido pSMART vacío	0.06	<=0,015	<=0,015	<=0,015	0.03	0.03
<i>Klebsiella aerogenes</i>	VIM-1, SHV-12	2	0,25	0.5	0.5	0.12	0,25
<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC-2, TEM-1	<=0,015	<=0,015	<=0,015	<=0,015	<=0,015	<=0,015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-163, OXA-1_OXA-30, SHV-1, TEM-1	0,25	0.12	0.12	0.06	0.5	0.12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	0.12	0.03	0.06	<=0,015	0.03	0.06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48, SHV-1	0.03	<=0,015	0.03	<=0,015	0.03	<=0,015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV-12	0.06	<=0,015	0.03	<=0,015	0.03	0.06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	0.06	0.03	0.06	<=0,015	0.06	4
<i>Proteus mirabilis</i>	DHA-1	2	8	2	1	0.03	0.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tipo salvaje	4	0,25	0.12	0,25	0.5	0,25

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AmpC sobreexpresado	8	1	0.5	1	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	OprD negativo	2	0,25	0,25	0,25	0.5	1
<i>Serratia marcescens</i>	PYME-2	0.5	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
<i>Serratia marcescens</i>	AmpC sobreexpresado	0.5	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12

Determinación de MIC:

Los aislados se subcultivaron en medios apropiados y se almacenaron en leche descremada a -80 ° C. Después de dos subcultivos de stock congelado, se realizó una prueba de susceptibilidad a los antimicrobianos *in vitro* utilizando el método de microdilución en caldo del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Brevemente, los cultivos frescos se suspendieron en medios de cultivo para obtener un tamaño de inóculo stock final de 5×10^7 unidades formadoras de colonias por mililitro de caldo (UFC/mL). Los compuestos de prueba se prepararon a una concentración de solución stock igual a 128 µg /mL, luego se diluyeron para obtener una concentración de trabajo inicial y final de 32 µg /mL. Se añadieron 100 µL de las soluciones stock a los primeros pocillos en una placa de 96 pocillos y luego se diluyeron utilizando un método de dilución doble para obtener un rango de 32-0,025 µg /mL. Se añadieron 100 µL de las suspensiones bacterianas a las placas de 96 pocillos para obtener un tamaño de inóculo de trabajo final de 5×10^{-1} UFC/ mL. El rango de concentración final del compuesto fue de 16-0,0125 µg /mL. Todos los compuestos se analizaron en caldo Mueller-Hinton ajustado con cationes desprovistos de hierro, y la concentración mínima inhibitoria (CMI) se determinó en el primer pocillo con un crecimiento significativamente reducido (un botón <1 mm o turbidez leve) en comparación con el control de crecimiento. Las CMI de los agentes de comparación se determinaron utilizando paneles de microdilución en caldo de 96 pocillos, diseñados a medida y preparados internamente.

Resultados de las pruebas

Como se muestra en la Tabla X, los compuestos indicados mostraron actividad contra bacterias gramnegativas, incluidas cepas resistentes. La CMI de los compuestos indicados contra cepas silvestres de *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* osciló entre 0,03 y 4 µg/mL. Los compuestos también mostraron actividad contra cepas resistentes de *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes* y *Klebsiella oxytoca*. y *Pseudomonas aeruginosa*.

II. Vida media de los fármacos

Protocolo para medir la $t_{1/2}$ del fármaco en ratones

Para evaluar la vida media de un fármaco en ratones, los animales sanos (p. ej., cepa CD-1, de 6 a 8 semanas de edad) se aclimatan primero en condiciones estándar de laboratorio durante 5 a 7 días. Si es necesario, se les mantiene en ayunas durante aproximadamente 4 horas antes de la administración del fármaco. El compuesto de prueba se prepara a la concentración apropiada y se administra por una vía adecuada, comúnmente por vía intravenosa, a una dosis como 10 mg/kg. Se recogen muestras de sangre (50–100 μ L) en los puntos de tiempo designados después de la dosificación (p. ej., 0, 5, 15, 30 minutos; 1, 2, 4, 6 y 8 horas) utilizando métodos como sangrado de la vena de la cola o retroorbitario. Las muestras se recogen en tubos recubiertos con heparina o EDTA, luego se centrifugan a $2000 \times g$ durante 10 minutos para aislar el plasma, que se almacena a -80°C . Las concentraciones del fármaco en plasma se cuantifican mediante LC-MS/MS o HPLC. Se desarrolló un sistema LC-MS/MS no GLP para cuantificar el compuesto de prueba (1–3000 ng/mL) mediante una curva de calibración con ≥ 6 estándares y muestras de control de calidad a niveles bajos, medios y altos. Se grafica una curva de concentración-tiempo y se determina la constante de velocidad de eliminación (k). La vida media se calcula mediante la ecuación:

$$t_{1/2} = 0,693 / k$$

Relevancia de $t_{1/2}$

Como se muestra en la tabla a continuación, el compuesto 17 de **D1** Se encontró que el compuesto 24 presenta una vida media corta, de aproximadamente 0,6 h. En cambio, los compuestos 24 y 37 mostraron vidas medias significativamente más largas, de 1,31 y 3,95 h, respectivamente, lo que sugiere que podrían haber mejorado su eficacia en ratones y, potencialmente, en humanos. Esta distinción es crucial y destaca ventajas farmacocinéticas que no habrían sido predecibles únicamente a través de la estructura o la potencia *in vitro* (CMI).

Número compuesto	Número FPI	$t_{1/2}$ (h)
Yo' ' (LTV-17, 17 en D1)	FPI-2090	0.60
4	FPI-2093	0.66
1	FPI-2094	0,75
5	FPI-2097	0.67
8	FPI-2100	0,59
18	FPI-2106	0,96
24	FPI-2121	1.31
37	FPI-2119	3,95
39	FPI-2124	0.61

III. Diferenciación de LTV-17 (Comp. 17 de D1)

A. Actividad antibacteriana *in vitro* contra cepas bacterianas específicas

Tabla X. Actividad antibacteriana de LTV-17 y los compuestos representativos

Identificación del compuesto	N.º de FPI	CMI µg/mL	
		<i>E. cloacae</i> 1132520 AmpC constitutivo)	<i>E. cloacae</i> 1132519 AmpC constitutivo)
LTV-17 (Cmpd 17 de D1)	FPI-2090	>16	8
Compuesto 1	FPI-2094	4	4
Compuesto 6	FPI-2098	4	2
Compuesto 8	FPI-2100	4	2
Compuesto 10	FPI-2103	4	4
Compuesto 11	FPI-2104	4	4
Compuesto 12	FPI-2105	4	4
Compuesto 36	FPI-2109	4	2
Compuesto 13	FPI-2112	4	2
Compuesto 37	FPI-2119	4	4

Determinación de MIC:

Se seleccionaron dos aislamientos bacterianos que se han caracterizado como productores de cefalosporinasa β -lactamasa AmpC (*E. cloacae* 1132520 y 1132519) para comparar la actividad *in vitro* (MIC) de compuestos representativos (compuestos 1, 6, 8, 10, 11, 12, 36, 13 y 37) con la de LTV-17.

Los aislados bacterianos se subcultivaron en medios apropiados y se almacenaron en leche descremada a -80 °C. Después de dos subcultivos de stock congelado, se realizó una prueba de susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* utilizando el método de microdilución en caldo del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (CLSI M07, 2018). Brevemente, los cultivos frescos se suspendieron en medios de cultivo para obtener un tamaño final de inóculo de stock de 5×10^7 unidades formadoras de colonias por mililitro de caldo (UFC/ml). Los compuestos de prueba se prepararon a una concentración de solución madre igual a 128 µg/ml, luego se diluyeron para obtener una concentración de trabajo de 32 µg/ml. Se añadieron 100 µL de las soluciones madre a los primeros pocillos en una placa de 96 pocillos y luego se diluyeron utilizando un método de dilución doble para obtener un rango de 32-0,025 µg/ml. Se añadieron 100 µL de las suspensiones bacterianas a las placas de 96 pocillos para obtener un tamaño de inóculo de trabajo final de 5×10^{-1} UFC/ mL. El rango de concentración final del compuesto fue de 16-0,0125 µg/mL. Todos los compuestos se analizaron en caldo Mueller-Hinton ajustado con cationes desprovistos de hierro,

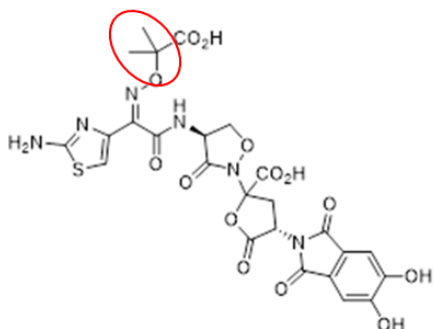
y la concentración mínima inhibitoria (CMI) se determinó en el primer pocillo con una reducción significativa del crecimiento (un botón <1 mm o turbidez leve) en comparación con el control de crecimiento. Las CMI de los agentes de comparación se determinaron utilizando paneles de microdilución en caldo de 96 pocillos, diseñados a medida y preparados internamente.

Resultados de las pruebas:

La Tabla X muestra la CMI de cada compuesto frente a las dos cepas de prueba. Se observó una actividad significativa de los compuestos analizados (compuestos 1, 6, 8, 10, 11, 12, 36, 13 y 37) con un rango de CMI de 2-4 µg/mL, en comparación con LTV-17 , **donde LTV-17 no fue activo frente a *E. cloacae* 1132520 a la concentración máxima de 16 µg/mL o superior al punto de corte clínico para *E. cloacae* (CMI = 8 µg/mL).** Estos datos sugieren que los compuestos de prueba tienen el potencial de tratar infecciones causadas por la cefalosporinasa β- lactamasa AmpC. *E. cloacae* , mientras que LTV-17 puede no ser eficaz contra tales infecciones.

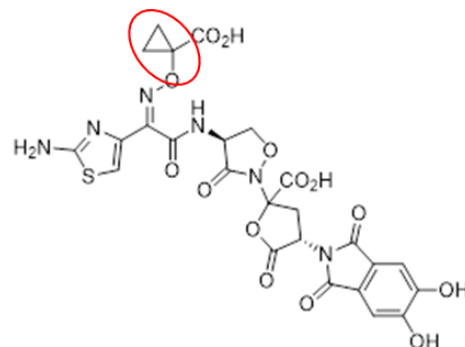
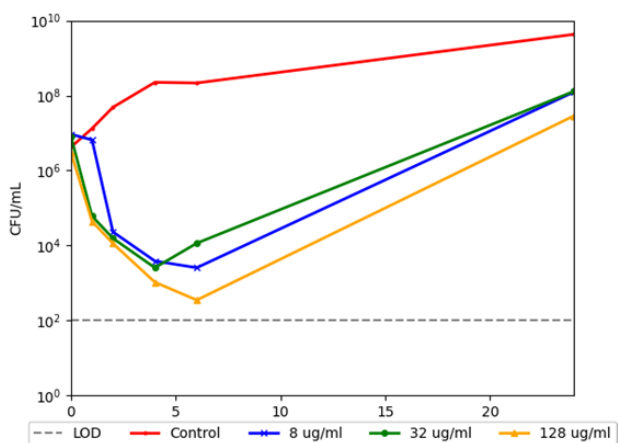
B. Cinética de matar el tiempo

Figura X. Cinética de tiempo de muerte de LTV-17 (Cmpd 17 de D1) y el Compuesto 1 probado contra *E. cloacae* OC 4092 a 1X, 4X y 16X MIC en CAMHB



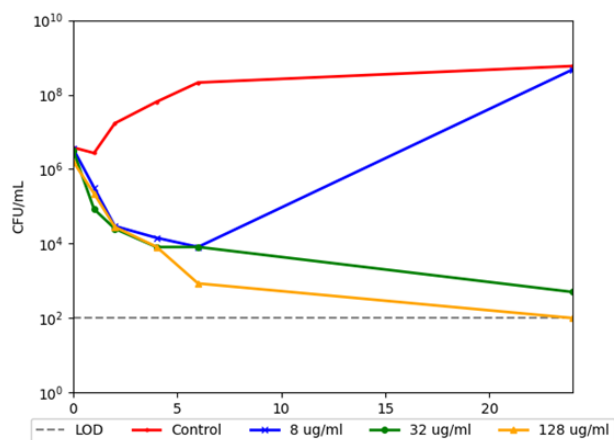
LTV-17 (Cmpd 17 of D1)

- at 1X, 4X and 16X MIC in CAMHB
- Bactericidal with regrowth



Compound 1 (FPI-2094)

- at 1X, 4X and 16X MIC in CAMHB
- Concentration-dependent killing



Metodología:

Se realizaron experimentos *in vitro* de muerte temporal (TK) con el Compuesto 1 y LTV-17 utilizando la metodología de microdilución en caldo siguiendo las directrices CLSI M26 (1999). Las concentraciones analizadas fueron 0x, 4x, 8x, 16x, 32x y 64x el valor de CMI con una concentración de inóculo inicial de aproximadamente $5,0 \times 10^{-1}$ – $1,0 \times 10^{-1}$ UFC/mL. Las pruebas se realizaron en caldo ID-CAMHB y se incubaron a 35 °C en atmósfera ambiente. Se incluyó un control sin fármaco en cada prueba. Las muestras de muerte temporal se sembraron para recuentos de colonias en T0, T2, T4, T8 y T24 horas. Los resultados se presentaron en forma gráfica. La actividad bactericida se definió como una disminución ≥ 3 -log₁₀ en UFC/mL en relación con el inóculo inicial en 24 horas.

Resultados de las pruebas:

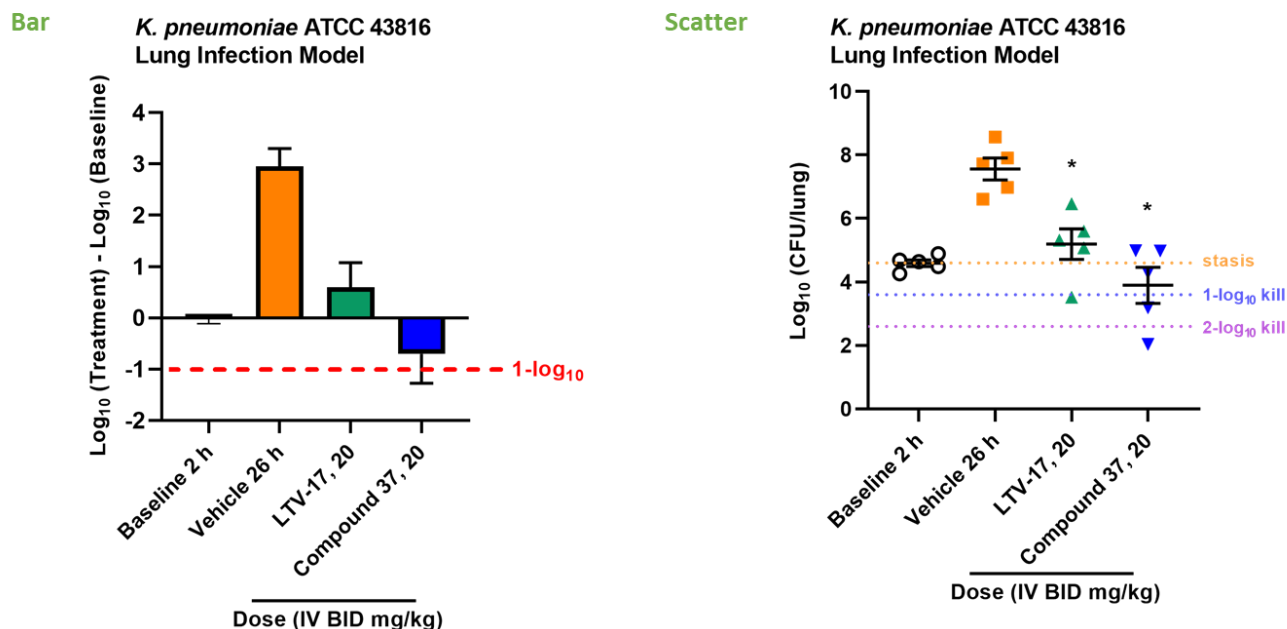
Tanto el LTV-17 como el Compuesto 1 mostraron actividad bactericida durante las primeras 6 horas tras la incubación inicial a todas las concentraciones del fármaco. Sin embargo, se observó un recrecimiento

significativo en cultivos con LTV-17 a todas las concentraciones analizadas, lo que demuestra que el pequeño cambio observado en las dos estructuras mostradas anteriormente puede tener efectos inesperados y significativos. El Compuesto 1 continuó suprimiendo el crecimiento bacteriano durante más de 24 h a concentraciones de 4x y 16x CMI. Estos resultados sugieren que el Compuesto 1 posee una actividad bactericida, mientras que el LTV-17 no logró suprimir el crecimiento durante más de 6 h. Este hallazgo es crucial, ya que destaca la mayor eficacia esperada del Compuesto 1 sobre el LTV-17.

C. Eficacia *in vivo* de LTV-17 (Comp. 17 de D1) y Compuesto 37 (FPI-2119)

Figura X. Modelo de infección pulmonar de ratón por *Klebsiella pneumoniae* ATCC 43816

Inoculum size: 7.00×10^4 CFU/mouse.



Significance (*) is compared to the vehicle group and assessed by one-way ANOVA followed by Dunnett's test. Error bars are SEM values.

Metodología:

Se utilizaron grupos de 5 ratones ICR machos o hembras libres de patógenos específicos con un peso de 22 ± 2 g. Los animales fueron inmunosuprimidos mediante dos inyecciones intraperitoneales de ciclofosfamida, la primera a 150 mg/kg 4 días antes de la infección (día -4) y la segunda a 100 mg/kg 1 día antes de la infección (día -1). El día 0, los animales fueron inoculados intranasalmente (0,02 ml/pulmón) con $1,0 \times 10^5$ UFC/ratón de *Klebsiella pneumoniae* ATCC 43816. El vehículo y/o las sustancias de prueba se administraron luego (IV) 2 y 12 horas después. A las 26 horas después de la inoculación, los animales fueron sacrificados con asfixia con CO_2 y se extrajo tejido pulmonar de cada uno de los animales de prueba. Los tejidos extraídos fueron homogeneizados en 1 ml de PBS, pH 7,4, con un homogeneizador Polytron. Los homogeneizados (0,1 ml) se diluyeron 10 veces y se sembraron en agar MacConkey II para determinar el recuento de colonias. Una reducción de 1 $\log_{10}$ en los recuentos en comparación con el grupo control basal, con una $p \leq 0,05$ (ANOVA), indicó una actividad significativa.

Resultados de las pruebas:

La Figura X muestra que, con una dosis intravenosa de 20 mg/kg del Compuesto 37, se observó una reducción significativa de la carga bacteriana pulmonar en comparación con el grupo de referencia. Esto indicó que el Compuesto 37 fue eficaz en el tratamiento de infecciones pulmonares en los grupos de ratones de prueba. Sin embargo, el LTV-17 no logró reducir el tejido pulmonar por debajo del grupo de referencia. Estos resultados sugieren que el Compuesto 37 fue significativamente más eficaz en el tratamiento de infecciones pulmonares en ratones que el LTV-17.