

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

AVENIDA 82 N° 10 - 62, Piso 6
TELÉFONO: (57-1) 6341500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

226


Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00003460 00000003

Folios: 2

Fecha (AMD): 2002-06-13 16:27:53

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

Ref.: Expediente No. **00.003.460.**

Solicitud de Patente de Invención Titulada:

“ANTIBIÓTICOS CETOLIDOS”.

Solicitante: **PFIZER PRODUCTS INC.**

SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA
DECISION 486, GACETA No. 515

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Adjunto recibo por el monto de \$ 318.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44691 del año 2001.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79'782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Recibo por \$ 318.000 pesos
RCC/P2000-000220 130602.DOC

227

239

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00003460 00000003

Folios: 2

Fecha (AMD): 2002-06-13 16:27:53

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 37,039
FECHA : JUNIO 7 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JUAN LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9226066	07/06/2002	28,841,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
05-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN
	TOTAL :
	318,000.00
	318,000.00

SON TRESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : [Signature]

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

228 240

375

2004-10-28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., 15 de octubre de 2004

Apoderado: Carlos Reinaldo Olarte

Oficio: 10034

REFERENCIA: Radicación No. 0-3460
Tramite 002
Evento 001
Actuación 430
Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

- ◆ Capítulo descriptivo, folios 94 a 142 y 173 a 226;
- ◆ Capítulo reivindicatorio modificado, folios 227 a 232;
- ◆ 1° examen de forma folios 164 y 165;
- ◆ Respuesta técnica al primer examen de forma, folios 169 a 171;
- ◆ Solicitud de la cual se reivindica prioridad, folios 16 a 92;
- ◆ 2° examen de forma, folios 236;
- ◆ Solicitud del examen de patentabilidad, folios 238 y 239;

2. Objeto de la invención:

La presente solicitud cuyo título es "ANTIBIOTICOS CETOLIDOS", el objeto de la solicitud son antibióticos macrolidos .

El objeto de la invención se puede clasificar según la clasificación internacional como A61K31/16, 31/72.

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger"*

mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción".

La reivindicación 7, no es clara, porque se pretende caracterizar los compuestos por su uso en terapia, además no es congruente el encabezado con el resto del texto de la reivindicación, puesto que se encabeza como composición y luego se hace una mezcla con tratamiento terapéutico, por lo tanto dicha reivindicación así redactada es inadmisibile.

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece en su inciso d) que no serán patentables: *"los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*.

La reivindicaciones 8 se pretende proteger un método para tratamiento del cuerpo humano o animal, el cual incluye la administración de una composición farmacéutica que contenga algún compuesto de la solicitud, por lo tanto está inmersa bajo el alcance del artículo en referencia de la Decisión 486.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

No	Documento No.	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9803530	Novel erythromycin derivatives, method for preparing same and use thereof as drugs	29-ene-1998
D2	US5.747.467	Erythromycins	05-may-1998

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

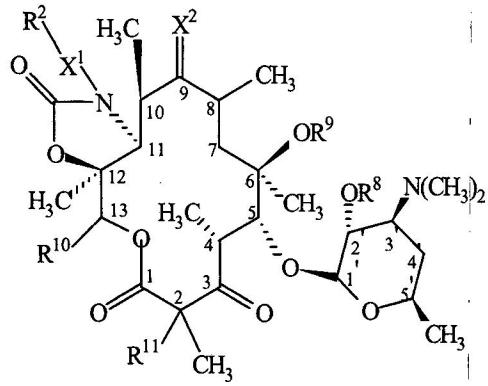
El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

En cumplimiento de este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad:

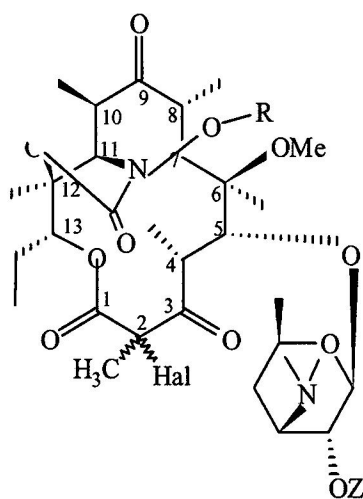
El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.” “El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida”.*

La solicitud en estudio se refiere compuestos de fórmula (I):



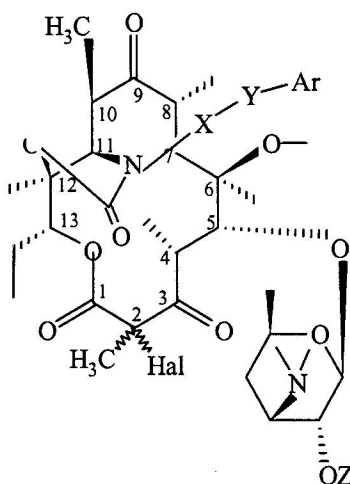
-Las anterioridades D1 se refiere a compuestos amidofenilalanina derivados de fórmula I:

231 243



Cuando hacemos los reemplazos de cada uno de los significados de los sustituyentes como lo indica la descripción adjunta, la solicitud en estudio reclama los compuestos de esta anterioridad.

-D2 Compuestos amidinofenilalanina de fórmula (I):



D2 Describe compuestos derivados macrolidos, de que comprenden la misma macroestructura y que además comprende los mismos sustituyentes que la solicitud en estudio; por lo tanto tal como se reclama los compuestos en la solicitud en estudio, los compuestos de la anterioridad caerían dentro de la fórmula general de la solicitud en estudio.

En consecuencia esta oficina considera que la solicitud en estudio no cumple con el requisito de novedad y obviamente si no presenta novedad menos presenta nivel inventivo.

No.	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9803530	1 a 9	Novedad
D2	US 5.747.467	1 a 9	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5° del título 1° de la Circular Única n°. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL.

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

20 OCT. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.

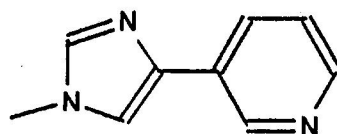
CONCEPTO TÉCNICO No.	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202012
-------------------------	--------------------------------------

240 251

16

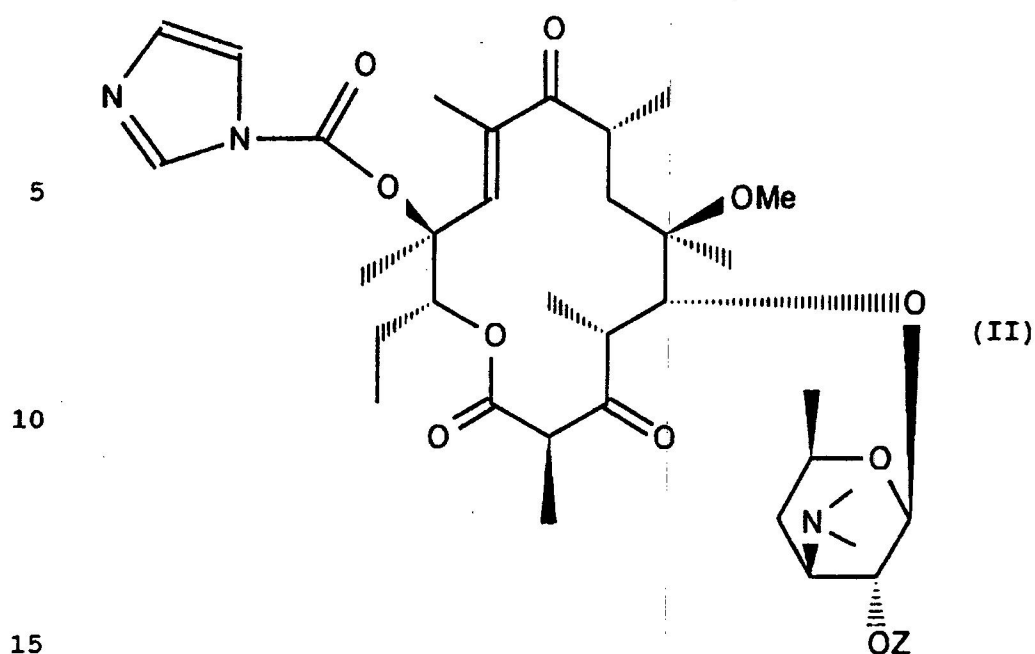
- 2 ou 3 dans lesquels R représente $(CH_2)_m Ar$, m et Ar conservant la même signification que dans la revendication 1.
- 5) Les composés de formule (I) définis à la revendication 4, dans lesquels R représente un radical $(CH_2)_m Ar$ dans lequel m' représente le nombre 3, 4, 5 ou 6.
- 6) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 5, dans lesquels Ar représente un radical 4-quinoléinyle éventuellement substitué sur l'un et/ou l'autre des 2 cycles de la quinoléine.
- 10 7) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 6, dans lesquels Ar représente un radical 4-quinoléinyle non substitué.
- 8) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 5, dans lesquels Ar représente un radical :

15

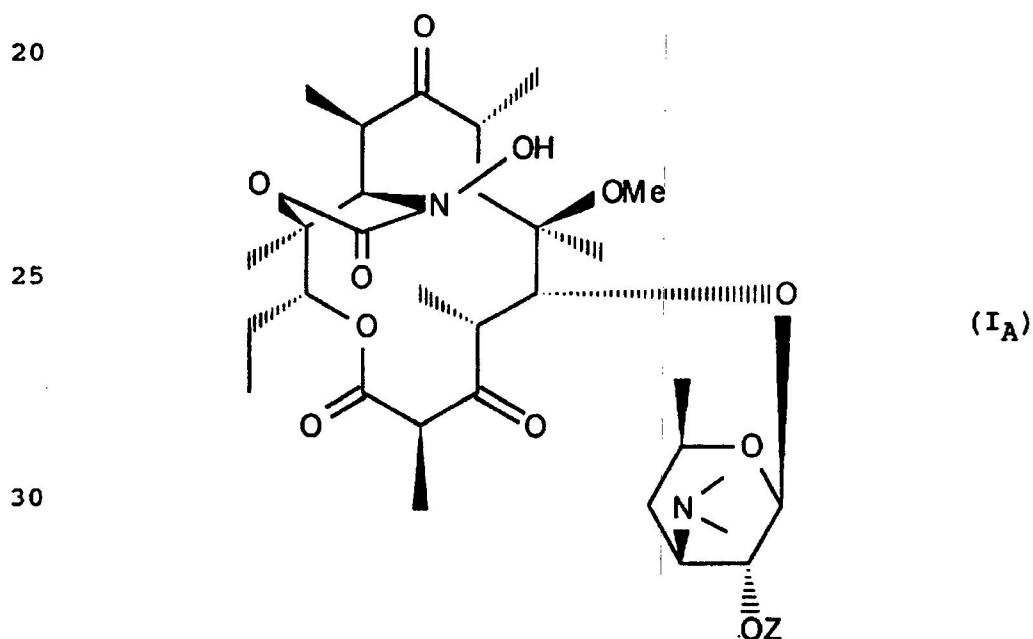


- 20 éventuellement substitué sur l'un et/ou l'autre des 2 cycles.
- 9) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 8, dans lesquels le radical Ar n'est pas substitué.
- 10) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 dont le nom suit :
- 25 - 11,12-didéoxy-3-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy)-6-O-méthyle-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl(3-(4-quinoléinyl) propoxy) imino) érythromycine.
- 11) A titre de médicaments, les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10.
- 30 12) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament selon la revendication 11.
- 13) Procédé de préparation des composés de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :
- 35

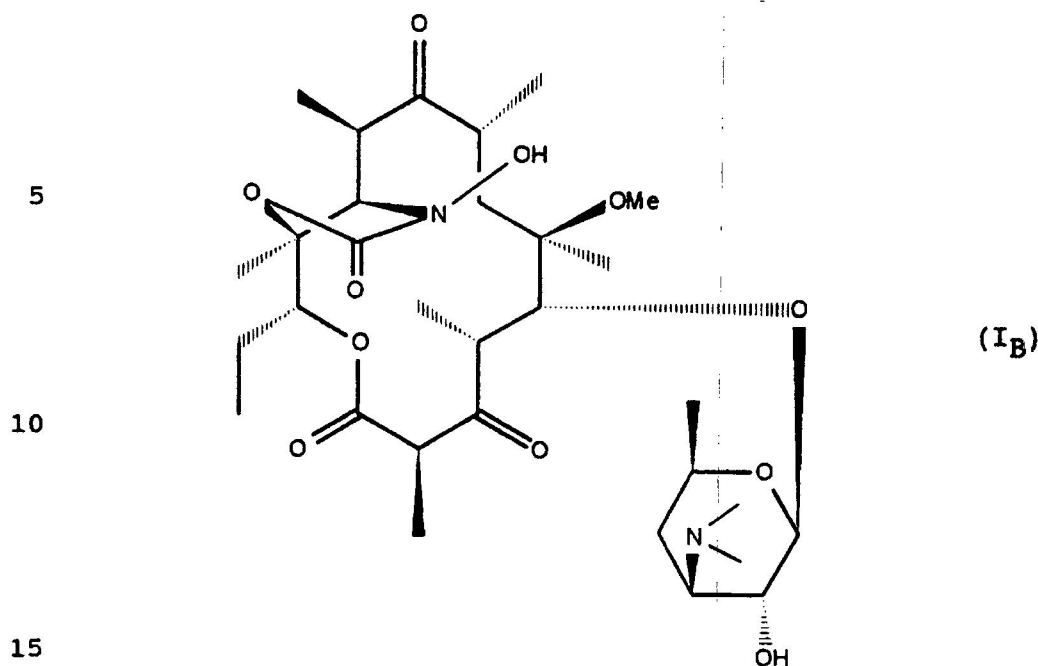
17



dans lequel Z conserve sa signification précédente, à l'action de l'hydroxylamine ou d'un halogénohydrate d'hydroxylamine, pour obtenir le composé de formule (I_A) :



que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent de méthano-
35 lyse de l'hydroxyle en 2', pour obtenir le composé de formule (I_B) correspondant dans lequel Z représente un atome d'hydrogène



puis soumet le composé (I_A) ou (I_B) à l'action d'un composé de formule (III) :



dans lequel R' a la même signification que R à l'exception de l'hydrogène et Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir le composé de formule (I_C) correspondant, que l'on

25 soumet éventuellement à l'action d'un agent d'hydrogénation de la double liaison éventuelle du radical

R' (CH₂)_n-CH-CH-(CH₂)_pAr et/ou à l'action d'un agent de



30

libération de la fonction hydroxyle en 2'.

14) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de formule (III) dont les noms suivent :

- 4-(3-iodopropyl)-quinoléine,
- 35 - 3-[1-(3-bromopropyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridine.



US005747467A

United States Patent [19]

Agouridas et al.

[11] Patent Number: 5,747,467

[45] Date of Patent: May 5, 1998

[54] ERYTHROMYCINS

[75] Inventors: Constantin Agouridas, Nogent sur Marne; François Bretin, Ozoir la Ferrière; Jean-François Chantot, Nogent sur Marne, all of France

[73] Assignee: Roussel Uclaf, France

[21] Appl. No.: 767,954

[22] Filed: Dec. 19, 1996

[30] Foreign Application Priority Data

Dec. 22, 1995 [FR] France 95-15322

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/70; C07H 17/08

[52] U.S. Cl. 514/29; 536/7.2; 536/7.3; 536/7.4

[58] Field of Search 536/7.2, 7.3, 7.4; 514/29

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,444,051 8/1995 Agouridas et al. 514/29
5,527,780 6/1996 Agouridas et al. 514/29

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0487411 11/1991 European Pat. Off. C07H 17/08
0596802 11/1993 European Pat. Off. C07H 17/00
0676609 4/1995 European Pat. Off. C07H 17/08
0680967 5/1995 European Pat. Off. C07H 17/08
0487411 5/1992 France .
0596802 5/1994 France .
0676409 10/1995 France .
0680967 11/1995 France .
2288174 10/1995 United Kingdom C07D 498/00
9529929 11/1995 WIPO C07H 17/08

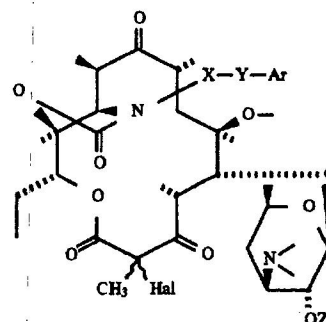
Primary Examiner—Mukund J. Shah

Assistant Examiner—Sabiha N. Qazi

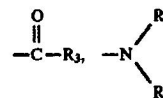
Attorney, Agent, or Firm—Bierman, Muserlian & Lucas

[57] ABSTRACT

A compound selected from the group consisting of a compound of the formula



wherein X is selected from the group consisting of $-(NH)_a-$, $-CH_2-$, $-SO_2-$ and $-O-$, a is 0 or 1, Y is $-(CH_2)_m-$, $(CH=CH)_n-$, $-(CH_2)_o-$, $m+n+o \leq 8$, n=0 or 1, Ar is aryl optionally substituted with at least one member of the group consisting of $-OH$, halogen, $-NO_2$, $-CN$,



and

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, -N-alkyl, -N-alkenyl and -N-alkynyl of up to 12 carbon atoms, R_a and R_b individually are hydrogen or alkyl of up to 12 carbon atoms, R_3 is selected from the group consisting of alkyl of 1 to 12 carbon atoms, aryl, heteroaryl, carbocyclic aryl, aryloxy, arylthio and heterocyclic aryl, heterocyclic aryloxy and heterocyclic arylthio of 5 to 6 ring members containing at least one heteroatom, Hal is halogen, Z is hydrogen or acyl of an organic carboxylic acid and their non-toxic, pharmaceutically acceptable addition salts having antibacterial properties.

17 Claims, No Drawings

1

ERYTHROMYCINS

OBJECTS OF THE INVENTION

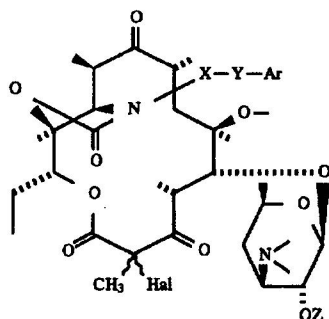
It is an object of the invention to provide the erythromycins of formula I and their pharmaceutically acceptable acid addition salts and a process for their preparation.

It is another object of the invention to provide novel antibacterial compositions and a method of treating bacterial infections in warm-blooded animals.

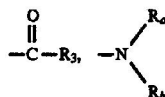
These and other objects and advantages of the invention will become obvious from the following detailed description.

THE INVENTION

The novel compositions of the invention are compounds of the formula



wherein X is selected from the group consisting of $-(NH)_a$, $-CH_2-$, $-SO_2-$ and $-O-$, a is 0 or 1, Y is $-(CH_2)_m-$, $-(CH=CH)_n-$, $-(CH_2)_o-$, $m+n+o \leq 8$, $n=0$ or 1, Ar is aryl optionally substituted with at least one member of the group consisting of $-OH$, halogen, $-NO_2$, $-CN$,



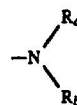
and

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, -N-alkyl, -N-alkenyl and -N-alkynyl of up to 12 carbon atoms, R_4 and R_5 individually are hydrogen or alkyl of up to 12 carbon atoms, R_3 is selected from the group consisting of alkyl of 1 to 12 carbon atoms, aryl, heteroaryl, carbocyclic aryl, aryloxy, arylthio and heterocyclic aryl, heterocyclic aryloxy and heterocyclic arylthio of 5 to 6 ring members containing at least one heteroatom. Hal is halogen, Z is hydrogen or acyl of an organic carboxylic acid and their non-toxic, pharmaceutically addition salts.

Examples of aryl of Ar are substituted or unsubstituted phenyl, naphthyl, heterocyclic such as thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl or isopyrazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl or pyrazinyl indolyl, benzofuranyl, benzothiazyl and quinolyl.

These aryls can contain one or more substituents selected from the group consisting of hydroxyl, halogen, $-NO_2$, $-CN$, alkyl, alkenyl or alkynyl, O-alkyl, O-alkenyl or O-alkynyl, S-alkyl, S-alkenyl or S-alkynyl and N-alkyl, N-alkenyl or N-alkynyl of up to 12 carbon atoms optionally substituted by one or more halogen atoms.

2

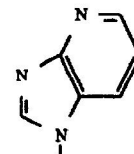
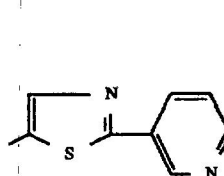
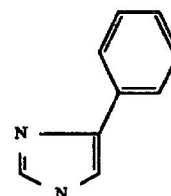
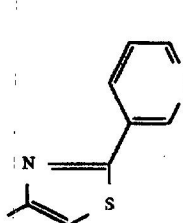
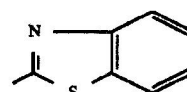
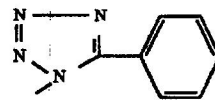
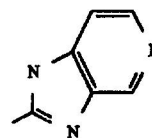
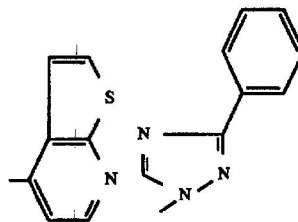
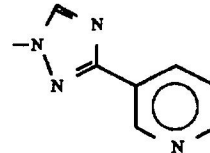
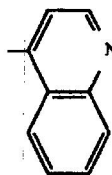


R_6 and R_7 are individually hydrogen or alkyl of up to 12 carbon atoms and



R_3 is alkyl of up to 12 carbon atoms, or an optionally substituted aryl or heteroaryl, carboxylic aryl, O-aryl or S-aryl, or heterocyclic aryl, O-aryl or S-aryl with 5 or 6 ring members containing one or more heteroatoms, optionally substituted by one or more of the substituents mentioned below.

As preferred heterocyclics are



The novel bactericidal compositions of the invention are comprised of an antibactericidally effective amount of at least one compound of formula I and their non-toxic, pharmaceutically acceptable acid addition salts and an inert

5,747,467

5

pharmaceutical carrier. The compositions may be in the form of tablets, dragees, capsules, granules, suppositories, ointments, creams, gels or injectable solutions.

Examples of the pharmaceutical carriers are talc, gum arabic, lactose, starch, magnesium stearate, cocoa butter, aqueous or non-aqueous vehicles, fatty substances of animal or vegetable origin, paraffin derivatives, glycols, various wetting, dispersing or emulsifying agents and preservatives.

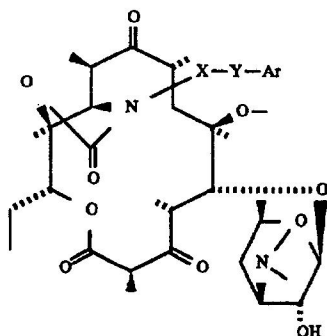
The compositions possess a very good antibiotic activity on gram $\oplus$ bacteria such as staphylococci, streptococci and pneumococci and are useful in the treatment of infections caused by sensitive germs and particularly that of staphylococcal infections such as staphylococcal septicemia, malignant staphylococcal infections of the face or skin, pyodermatitis, septic or suppurating sores, boils, anthrax, phlegmons, erysipelas and acne, staphylococcal infections such as primary or post-influenzal acute anginas, bronchopneumonia, pulmonary suppuration, streptococcal infections such as acute anginas, otitis, sinusitis, scarlatina, pneumococcal infections such as pneumonia, bronchitis; brucellosis, diphtheria and gonococcal infection.

The compositions of the invention are also active against infections caused by germs such as Haemophilus influenzae, Rickettsia, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma, or by germs of the Mycobacterium genus.

The novel method of combatting bacterial infections in warm-blooded animals, including humans, comprises administering to warm-blooded animals an antibactericidally effective amount of at least one compound of formula I and their non-toxic, pharmaceutically acceptable acid addition salts. The compounds may be administered orally, rectally, parenterally or topically to the skin or mucous membranes, preferably orally. The usual daily dose is 1.5 to 6 mg/kg depending on the condition treated, the specific compound and the method of administration.

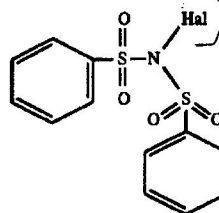
The compositions can also be presented in the form of a powder intended to be dissolved extemporaneously in a suitable vehicle, for example apyrogenic sterile water.

The compounds of formula I may be prepared by reacting a compound of the formula



in which X, Y and Ar are defined as above with a compound of the formula

6



III

wherein Hal is defined as above to obtain the corresponding compound of formula I which is optionally subjected to the action of an acid to form the salt. Preferably, the reaction of the compounds of formulae II and III is effected in the presence of a base such as sodium hydride or triethylamine or sodium or potassium carbonate or bicarbonate.

The compounds of formula II used as starting products are described in European Patent Applications No. 487,411, No. 596,802, No. 676,409 and No. 680,967. The products of formula III are commercially available products.

In the following examples, there are described several preferred embodiments to illustrate the invention. However, it is to be understood that the invention is not intended to be limited to the specific embodiments.

EXAMPLE 1

11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)-oxy]-2-fluoro-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl)-[(4-(3H-imidazo(4,5-b)pyridin-3-yl)-butyl)-imino]-erythromycin (isomer A).

49 mg of sodium hydride were added at 0° C. to a solution of 0.502 g of 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo-12, 11-oxycarbonyl-[(4-(3H-imidazo(4,5-b)pyridin-3-yl)-butyl)-imino]-erythromycin A and 5 ml of tetrahydrofuran and the reaction mixture was stirred at 0° C. for one hour. 0.303 g of N-fluoro-N-(phenylsulfonyl) benzene-sulfonamide were added while allowing the temperature to rise. The reaction mixture was stirred for 5 hours, and then was poured into a water-ice mixture. The aqueous phase was extracted using methylene chloride and washed with methylene chloride. The organic phases were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness to obtain a product which was chromatographed, eluting with a methylene chloride-methanol-ammonium hydroxide mixture (95:5:0.4) to obtain 131.3 mg of the desired product melting at 104°-106° C.

Analyses

	C %	H %	F %	N %
Calculated	61.2	7.8	2.4	8.7
Found	61.4	8	2.2	8.4

EXAMPLE 2

11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)-oxy]-2-fluoro-6-O-methyl-3-oxo-12, 11-(oxycarbonyl)-(2-(3-(4-quinoliny)-2-propyl)-hydrazono)-erythromycin A

Using the procedure of Example 1, 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo-12, 11-(oxycarbonyl)-(2-(3-(4-quinoliny)-2-propyl)-hydrazono)-erythromycin was reacted to obtain the desired product.

EXAMPLE 3

11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)-oxy]-2-fluoro-6-O-methyl-3-

247 258

5,747,467

7

oxo-12, 11-(oxycarbonyl-((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)-butyl-imino))-erythromycin A

Using the procedure of Example 1, 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo-12, 11-(oxycarbonyl-((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)-butyl-imino))-erythromycin was reacted to obtain the desired product.

EXAMPLE OF PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Tablets were prepared containing 150 mg of the product of Example 1 and sufficient excipient of starch, talc and magnesium stearate for a 1 g weight.

PHARMACOLOGICAL STUDY OF THE PRODUCTS OF THE INVENTION

Method of dilutions in liquid medium

A series of tubes was prepared into which an equal quantity of sterile nutritive medium was distributed. Increasing quantities of the product to be studied were distributed into each tube and then each tube was seeded with a bacterial strain. After incubation for twenty-four hours in an oven at 37° C., the growth inhibition was evaluated by transillumination which allowed the minimal inhibitory concentrations (M.I.C.), expressed in micrograms/cm³, to be determined. The following results were obtained:

GRAM+ Bacterial strains	
Products	Ex. 1
<i>Staphylococcus aureus</i> 011UC4	0,04
<i>Staphylococcus aureus</i> 011G025I	0,08
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 012G011I	0,15
<i>Streptococcus pyogenes</i> group A 02A1UC1	≤0,02
<i>Streptococcus agalactiae</i> group B 02B1HT1	≤0,02
<i>Streptococcus faecalis</i> group D 02D2UC1	0,02
<i>Streptococcus faecium</i> group D 02D3HT1	≤0,02
<i>Streptococcus</i> sp group G 02G0GR5	0,02
<i>Streptococcus mitis</i> 02mitCB1	≤0,02
<i>Streptococcus mitis</i> 02mitGR16I	≤0,02
<i>Streptococcus agalactiae</i> group B 02B1SJ1	0,08
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 03OSJ5	0,02

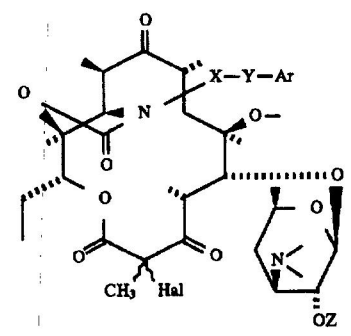
Moreover, the product of Example 1 showed a very useful activity on the following gram (-) bacterial strains: Haemophilus Influenzae 351HT3, 351CB12, 351CA1 and 351GR6.

Various modifications of the products and method of the invention may be made without departing from the spirit or scope thereof and it is to be understood that the invention is intended to be limited only as defined in the appended claims.

What we claim is:

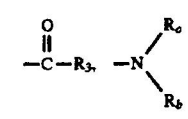
1. A compound selected from the group consisting of a compound of the formula

8



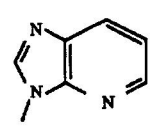
- 15 wherein X is selected from the group consisting of $-(NH)-$, $-CH_2-$, $-SO_2-$ and $-O-$, a is 0 or 1, Y is selected from the group consisting of $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ and $-(CH_2)_5-$. Ar is heterocyclic selected from the group consisting of thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, isopyrazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, indolyl, benzofuranyl, benzothiazyl and quinolyl or aryl optionally substituted with at least one member of the group consisting of $-OH$, chlorine, $-NO_2$, $-ON$,

25



- 30 and alkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenyloxy, alkenyloxy, alkythio, alkenylthio, alkynylthio, -N-alkyl, -N-alkenyl and N-alkynyl of up to 12 carbon atoms, R_a and R_b individually are hydrogen or alkyl of up to 12 carbon atoms, R₃ is selected from the group consisting of alkyl of 1 to 12 carbon atoms, carbocyclic aryl, carbocyclic aryloxy, carbocyclic arylthio and heterocyclic aryl, heterocyclic aryloxy and heterocyclic arylthio of 5 to 6 ring members containing at least one hetero atom, selected from the group consisting of oxygen, sulfur and nitrogen, Hal is halogen, Z is hydrogen or acyl of an organic carboxylic acid and their non-toxic, pharmaceutically acceptable addition salts.
2. A compound of claim 1 wherein Z is hydrogen.
3. A compound of claim 1 wherein X is $-(NH)_a-$ and a is 0 or 1.
4. A compound of claim 1 wherein Hal is fluorine.
5. A compound of claim 1 wherein Ar is heterocyclic aryl.
6. A compound of claim 1 wherein Ar is

50



- 55 7. A compound of claim 1 wherein Ar is 4-quinolinylnl optionally at least mono substituted on one or both quinolinylnl rings.
8. A compound of claim 1 wherein Ar is unsubstituted 4-quinolinylnl.
- 60 9. A compound of claim 1 which is 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)-oxy]-2-fluoro-6-O-methyl-3-oxo-12, 11-(oxycarbonyl-((4-(3H-imidazo(4,5-b)-pyridin-3-yl)-butyl)-imino))-erythromycin A.
- 65 10. An antibacterial composition comprising an antibactericidally effective amount of a compound of claim 1 and an inert pharmaceutical carrier.

5,747,467

9

11. A method of treating bacterial infections in warm-blooded animals comprising administering to warm-blooded animals an antibactericidally effective amount of a compound of claim 1.

12. The method of claim 11 wherein Z is hydrogen.

13. The method of claim 11 wherein X is $-(NH)_a-$ and a is 0 or 1.

14. The method of claim 11 wherein Hal is fluorine.

15. The method of claim 11 wherein Y is $-(CH_2)_3-$ or $-(CH_2)_4-$ or $-(CH_2)_5-$.

10

16. The method of claim 11 wherein Ar is unsubstituted 4-quinoliny.

17. The method of claim 11 wherein the compound is 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)-oxy]-2-fluoro-6-O-methyl-3-oxo-12, 11-(oxycarbonyl((4-(3H-imidazo(4,5-b)-pyridin-3-yl)-butyl)-imino))-erythromycin A.

* * * * *

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-3460

EDICTO No. 3026

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 3864 de 24-FEB-2005**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "ANTIBIOTICOS CETOLIDOS".

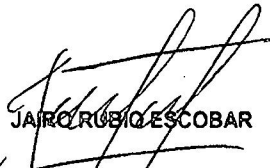
ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos R. Olarte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Pfizer Products Inc., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

24 FEB. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIR RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc **14-MAR-2005** Este edicto se desfija hoy **30-MAR-2005** a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 3026