

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
AGENTES DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Carrera 9 No. 93-09
Bogotá-Colombia

97 4
57 45

RECEIVED
SECRETARIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
BOGOTA
2000
AGOSTO 24
10 45 AM

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Ref.: Expediente No. **00.042.902**

Solicitud de Patente de Invención para:

**“NUEVOS DERIVADOS DE EQUINOCANDINA, SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y SU APLICACIÓN
COMO ANFUNGICOS.”**

Solicitante: **HOECHST MARION ROUSSEL.**

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, en atención a su auto No. **2080** notificado por estado el **24 de Agosto del 2000**, atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera :

1. **Presentación de los documentos faltantes :**

- Documento de cesión de los inventores debidamente legalizado, junto con su traducción oficial.
- Copia certificada del documento de prioridad Francés No. 9907252 del 9 de Junio de 1999, junto con la traducción de sus reivindicaciones.

2. **Respuesta a las observaciones del funcionario examinador :**

2.1 Advierte el funcionario examinador que “debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica”.

De conformidad con esta observación, presentamos el arte final de la figura química característica.

98 2
58 46

3. **De acuerdo con lo anterior, se adjuntan los siguientes documentos y anexos:**

- Arte final
- Documento de cesión de los inventores debidamente legalizado
- Copia certificada del documento de prioridad No.9907252.

Cumplido así con lo dispuesto, atentamente solicito a Ud. se continúe con el trámite correspondiente a esta solicitud de Patente de Invención.

Del Señor Jefe,

Margarita Castellanos Abondano

Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Usaquén

T.P.A. No. **70819** del Consejo Superior de la Judicatura

Carrera 9 No. 93 - 09 - Santa Fe de Bogotá

Teléfonos: 610 74 80 y 610 74 60

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
XCA/nhz.

07 SET. 2000

TRASPASO

La que suscribe Alain CORBIER, Patrick FAUVEAU, Nathalie PIETRE-DISCHAMP, Laurent SCHIO y
Sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Pascale VICAT

domiciliada en Francia

(en adelante llamada la CEDENTE) Propietaria de la (s)

solicitud de patente

en Colombia

como sigue: "Nuevos derivados de equinocandina, su procedimiento de preparación y su aplicación como antifungicos"

declara por el presente instrumento que cede la (s) dicha (s)

solicitud de patente

a Hoechst Marion Roussel

Sociedad organizada y existente bajo las leyes de Francia

domiciliada en 1, Terrasse Bellini - F 92800 Puteaux, Francia

(adelante llamada la CESIONARIA). Por el presente acto, la CESIONARIA acepta dicho traspaso y faculta así mismo a Ximena Castellanos A. y/o Margarita Castellanos A. abogadas residentes en la Carrera 9ª No. 93-09, Bogotá - COLOMBIA, para que hagan inscribir este traspaso y para que representen a la CESIONARIA ante cualesquiera autoridades o personas, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; el registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas y defensivas y de denominaciones de origen; depósito de nombres comerciales y enseñanzas; su renovación, prórroga e inscripción de traspaso, cambio de nombre o domicilio; cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos y contencioso-administrativos, relacionados con estos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan; y para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 26.05.00



(Notary should execute on other
(Consular legalization necessary)

ASSIGNMENT

The undersigned Alain CORBIER, Patrick FAUVEAU, Nathalie PIETRE-DISCHAMP, Laurent SCHIO, Pascale VICAT.

organized under the laws of

France

domiciled at

(hereinafter referred to as the ASSIGNOR) owner of the following
Patent Application

in Colombia

as follows

New derivatives of echinocandine, their preparation process and their use as antifungals.

declares in this document that assigns the mentioned

to Hoechst Marion Roussel

organized under the laws of France

domiciled at 1, Terrasse Bellini F 92800 PUTEAUX, France

(hereinafter referred to as the ASSIGNEE). By these presents the ASSIGNEE accepts the said assignment and appoints Ximena Castellanos A. y/o Margarita Castellanos A. attorneys residing in Carrera 9ª No. 93-09, Bogotá - COLOMBIA, to file the record of said assignment, and to represent the ASSIGNEE before any authorities or persons, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtainment of patents, models and designs; the registration of product, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal, extension and the recordal of assignments, change of name or domicile; voluntary cancellations; and the registration of licenses of use of the above rights; b) actions of opposition, cancellation, nullity, infringement; and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by us or against us; and that in all above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES
Constata que la présente certification de signature
a été effectuée conformément à la loi française
Pour le Ministre et par délégation

26th May 2000

Agnès BEDIN

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS

Carrera 9ª No. 93-09 - P.O. BOX 6349 - Bogotá, Colombia.
Tels.: (571) 610 7420 / 60 / 80 - Fax, 610 07 06 - Télex. 044640 AMRXCO.



POUR LE PRÉSIDENT DE LA CHAMBRE
DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS

Gérard MOUROT

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

500883

CONVENCION PARA PRESENTAR EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 JUL 24 10:17

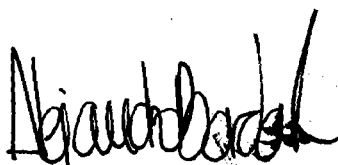
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

27 JUN 2000

2517

Agnès BEDIN

20


ALEJANDRO BORDA ROJAS
Cónsul General de Colombia

48

EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial- Traducteur officiel

Español- Francés
Français- Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

Transfert.

Alain Corbier, Patrick Fauveau, Nathalie Pietre-Dischamp, Laurent Schio, Pascale Vicat.

Pour Joechst Marion Roussel, 1, Terrasse Bellini F 92800 Puteaux, Francia.

Firmado el 26 de mayo de 2000. Firma ilegible. Jean-Claude Vieillefosse, jefe del departamento de patentes, autorizado. Hoechst Marion Roussel, sociedad anónima con junta directiva y revisor fiscal. Capital 1.030.745 Francos. 1, Terrasse Bellini 92800 Puteaux. 552.081.473 R.C.S. Nanterre.

Cámara de comercio e Industria. París, Bobigny. 002464- 29052000, Autenticamos la firma del señor Vieillefosse. Por el Presidente de la Cámara de Comercio e Industria de París. Firma ilegible, Gérard Mourot. Sello.

052410. Ministerio de Relaciones Exteriores, París, Chaillot. 22 de junio de 2000. República Francesa.

El Ministro de Relaciones Exteriores certifica que la anterior autenticación de firma se efectuó de acuerdo con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación, Sello del Ministerio, firma ilegible, Agnès BEDIN.

Sello del Consulado de Colombia en París, certificando que Agnès

Edgar Hermes Paixão Pardo
Traductor Oficial
Lic. 1706 de Justicia

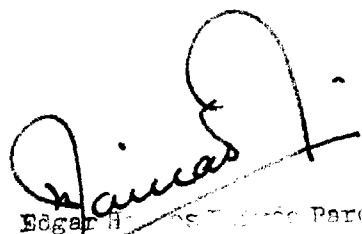
\$46
61

Bedin, ejercía la función de Delegado del Ministerio de Relaciones Exteriores en la fecha de autorización de este documento. N° 2517. París, 27 de junio de 2000.

Firma ilegible, Alejandro Borda Rojas, Cónsul General.

Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia legalizando la firma de Alejandro Borda. N° 500883. 24 de julio de 2000. Firma ilegible, Jefe de Legalizaciones.

Era todo cuanto contenía el documento presentado. Es una traducción fiel.


Bogotá, D. C., 24 de julio de 2000
Lia 1700 Ministerio de Relaciones Exteriores

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
303765
2000 JUL 25
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 JUL 25
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

[illegible]



CONSEIL DE COLUMBIA

3.0.1001.2000

N° 2003

El suscrito, Consol. de Colombia, CERTIFICA

Agnès BÉDIN

BREVET D'INVENTION

El presente documento, ejerciendo legalmente las funciones de Delegado del INPI, certifica que el documento que acompaña a este es el que usa y

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

Pais de l'Union de Timbre

OR US 22

COPIE OFFICIELLE

ALEJANDRO BORDA ROJAS
Cónsul General de Colombia

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Le Ministre des Affaires Étrangères
certifie que le présent acte public
est établi dans les formes prévues
par la loi française.
Pour la légalisation et par délégation



Agnès BÉDIN

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE

26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **9 JUIN 1999**
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **9907252**
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **75 INPI PARIS**
DATE DE DÉPÔT **09 JUIN 1999**

1 **NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE**

Hoechst Marion Roussel
Madame TONNELIER Marie-José
102, Route de Noisy
93235 ROMAINVILLE CEDEX

2 **DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle**

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande
de brevet européen

☐ demande initiale

☐ brevet d'invention

☐ certificat d'utilité n°

date

n° du pouvoir permanent **ML/2519** références du correspondant **0149915410** téléphone

Établissement du rapport de recherche

☐ différé

☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☒ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum) Nouveaux dérivés de l'échinocandine, leur procédé de préparation et leur application comme anti-fongiques.

3 **DEMANDEUR (S)** n° SIREN **5 5 2 0 8 1 4 7 3**

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

Hoechst Marion Roussel

Forme juridique

**Société Anonyme à
Directoire et Conseil
de Surveillance**

Nationalité (s) **FRANCAISE**

Adresse (s) complète (s)

**1, Terrasse Bellini
92800 PUTEAUX**

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 **INVENTEUR (S)** Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 **RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES**

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 **DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE**

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 **DIVISIONS**

antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 **SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE**
(nom et qualité du signataire)

Marie-José TONNELIER

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

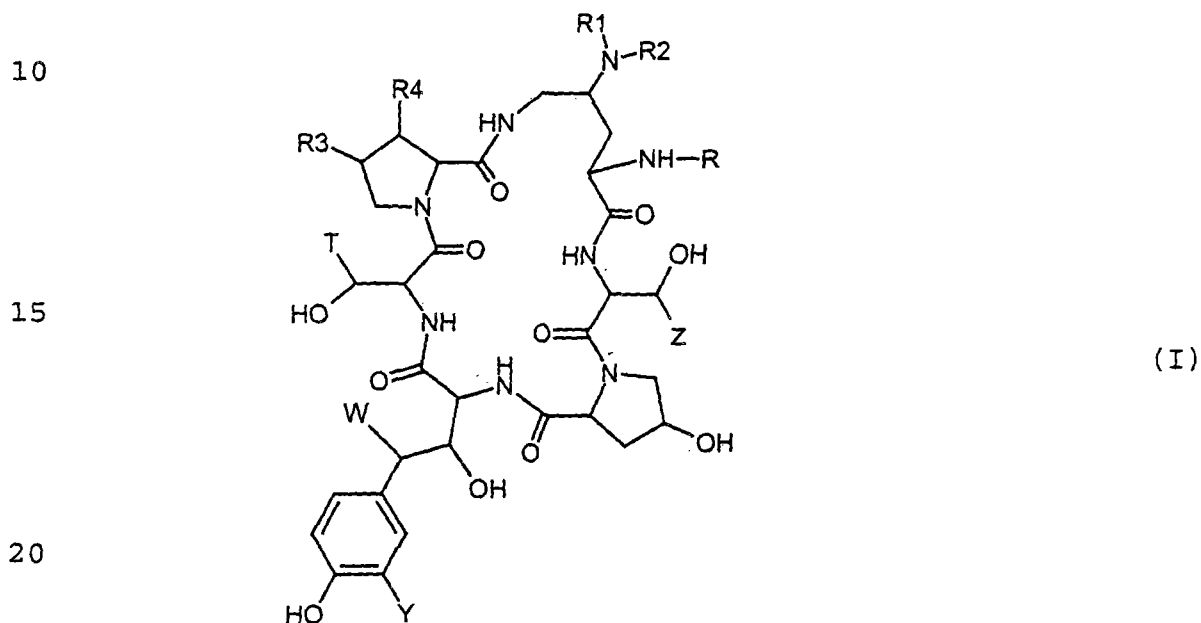
GN

52
64

Nouveaux dérivés de l'échinocandine, leur procédé de préparation et leur application comme anti-fongiques.

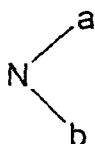
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'échinocandine, leur procédé de préparation et leur application comme antifongiques.

L'invention a pour objet sous toutes les formes d'isomères possibles ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) :



dans lesquels

25 ou bien R1 et R2 identiques ou différents l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène éventuellement substitué
30 par un atome d'halogène, un radical OH, un radical



35 a et b identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a et b pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote un hétérocycle renfermant éventuellement

un ou plusieurs hétéroatomes supplémentaires,

- ou bien R1 forme avec l'atome de carbone endocyclique

5 portant le radical $\begin{array}{c} \text{R1} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R2} \end{array}$ une double liaison et ou bien R2

représente un radical XRa, X représentant un atome d'oxygène ou un radical NH ou N-alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone et Ra représente un atome d'hydrogène, un radical
10 alkyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux OH, CO₂H, CO₂alc,

15 par un radical $\begin{array}{c} \text{a'} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{b'} \end{array}$

a' et b' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a' et b' pouvant
20 former un hétérocycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes supplémentaires et/ou par un hétérocycle renfermant un ou plusieurs hétéroatomes ou R2 représente un radical

25 $\begin{array}{c} \text{d} \quad \text{f} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \quad \text{C} \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{N} \quad \text{g} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \text{e} \end{array}$

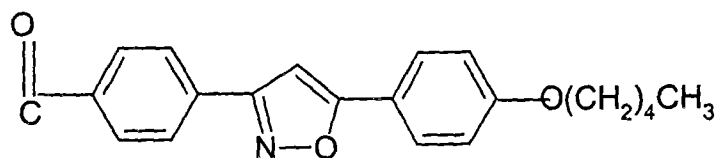
30 dans lequel d, e, f et g représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, f et g pouvant en outre représenter un radical acyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, e et f pouvant également former
35 un cycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,

R3 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou hydroxyle

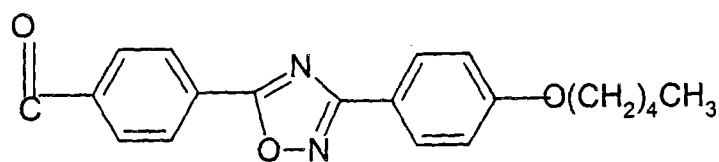
R4 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle

R représente un radical choisi parmi les radicaux suivants :

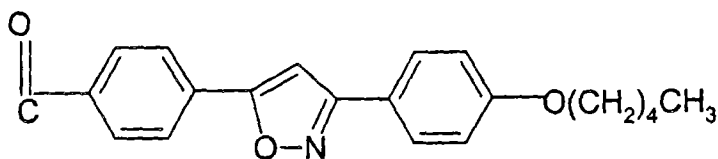
5



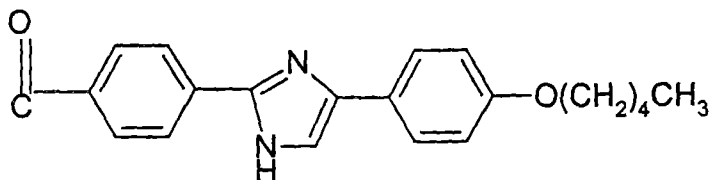
10



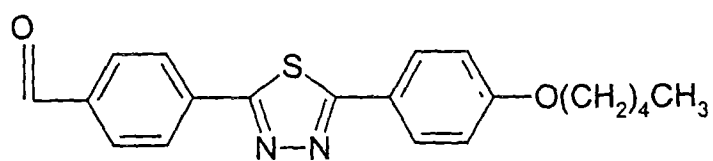
15



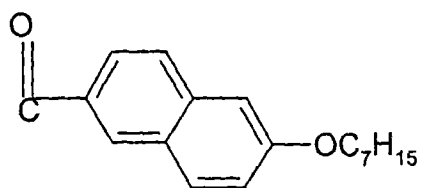
20



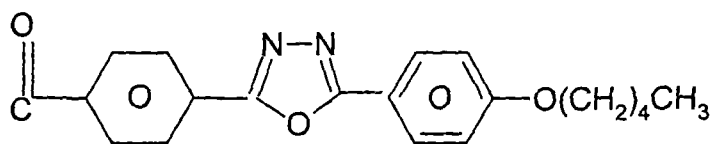
25



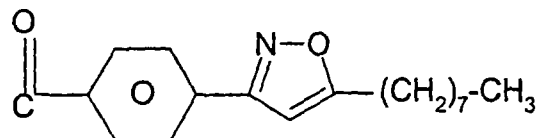
30



35



5



10

T représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical CH_2CONH_2 , $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$, un radical $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{Nalc}+\text{X}-$, X étant un atome d'halogène et alc un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

15 Y représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un atome d'halogène ou un radical OSO_3H ou l'un des sels de ce radical,

W représente un atome d'hydrogène ou un radical OH ,

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

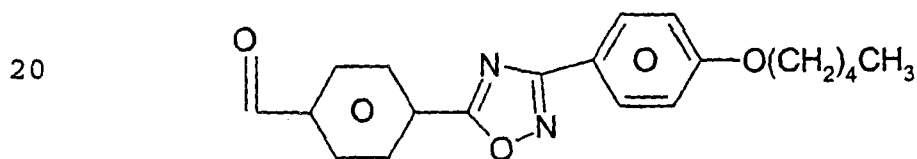
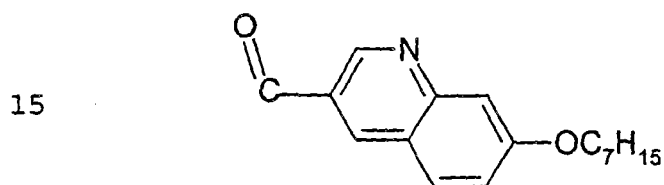
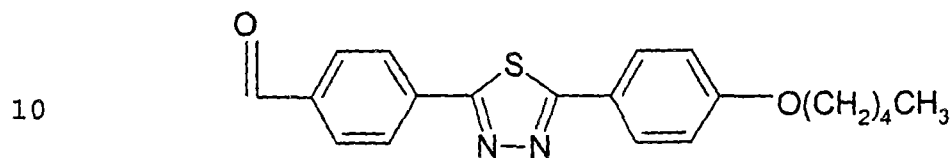
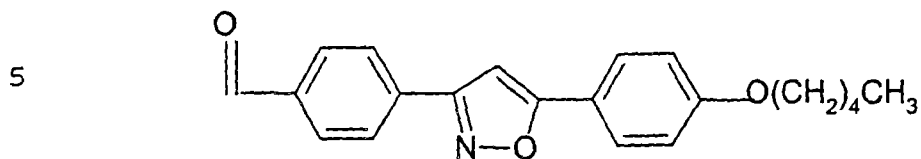
20 ainsi que les sels d'addition avec les acides des produits de formule (I).

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer ceux formés avec les acides minéraux, tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique ou phosphorique ou
 25 avec les acides organiques comme l'acide formique, acétique, trifluoroacétique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques, tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques tels que les
 30 acides benzène ou paratoluènesulfoniques.

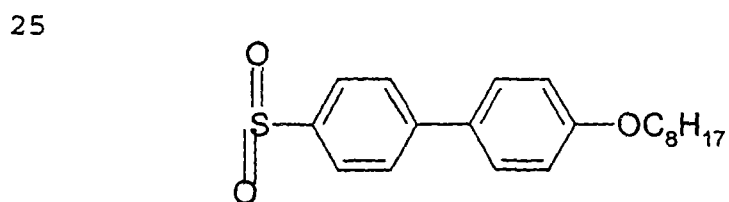
L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule I dans lesquels T représente un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels W représente un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels Z représente un radical
 35 méthyle, ceux dans lesquels Y représente un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels R_3 représente un radical

5

méthyle, ceux dans lesquels R4 représente un radical hydroxyle et ceux dans lesquels R représente un radica



ou un radical



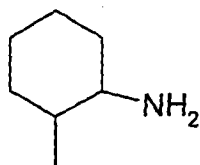
30

ceux dans lesquels R1 représente un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels R2 représente un radical

(CH₂)₂ NH₂

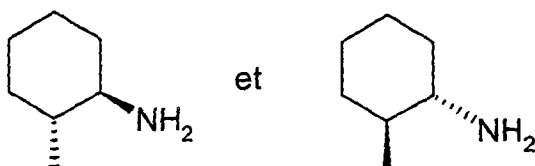
35

ceux dans lesquels R2 représente un radical



5

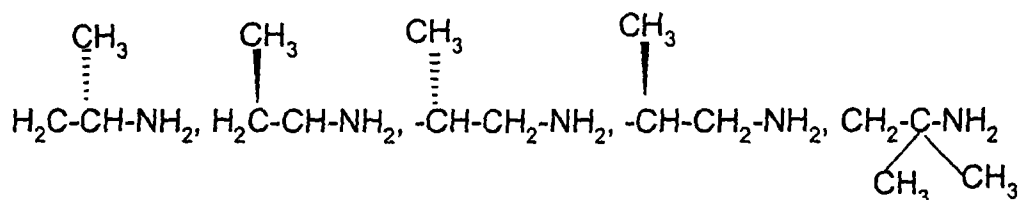
et notamment les radicaux



10

ainsi que ceux dans lesquels R2 représente un radical

15



20

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule I dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés antifongiques ; ils sont notamment actifs sur *Candida albicans* et autres *Candida* comme *Candida glabrata*, *krusei*, *tropicalis*, *pseudotropicalis*, *parapsilosis* et *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Cryptococcus neoformans*.

Les composés de formule (I) peuvent être utilisés en tant que médicaments chez l'homme ou l'animal, pour lutter notamment contre les candidoses digestives, urinaires, vaginales ou cutanées, les cryptococcoses, par exemple les cryptococcoses neuroméningées, pulmonaires ou cutanées, les aspergilloses bronchopulmonaires et pulmonaires et les aspergilloses invasives de l'immunodéprimé.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés également dans la prévention des affections mycosiques chez

les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis.

Les composés de l'invention ne sont pas limités à une utilisation pharmaceutique, ils peuvent être également utilisés comme fongicides dans d'autres domaines que
5 pharmaceutiques.

L'invention a donc pour objet à titre de composés antifongiques, les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

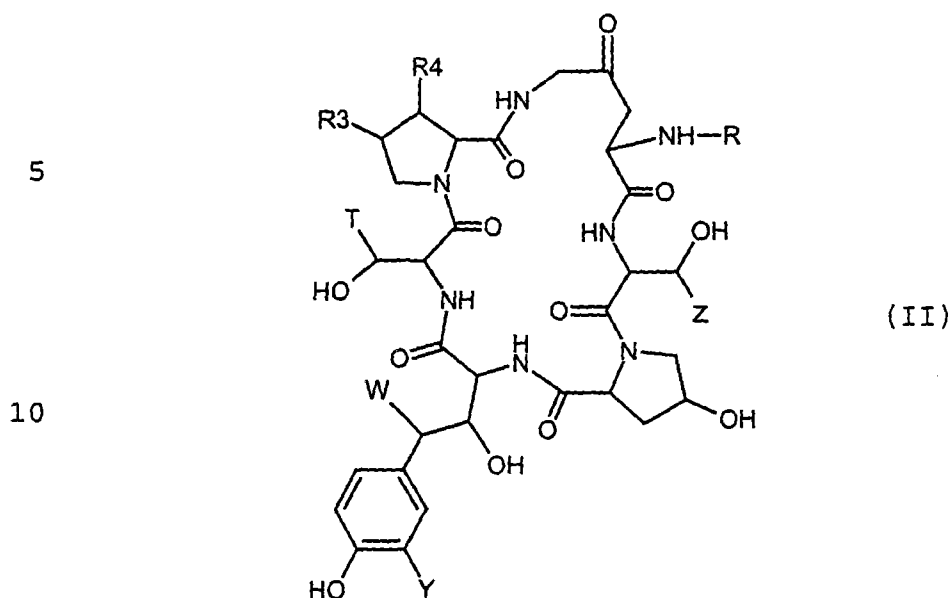
L'invention a également pour objet les composés de
10 formule (I), à titre de médicaments.

L'invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

15 Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie préférée est la voie buccale.

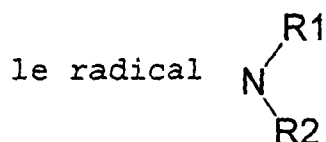
Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter
20 sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes
25 usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras
30 d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce
35 que l'on soumet un composé de formule (II)



dans laquelle R, R₃, R₄, T, Y, W et Z conservent leur signification précédente, à l'action d'une amine ou d'un dérivé d'amine susceptible d'introduire

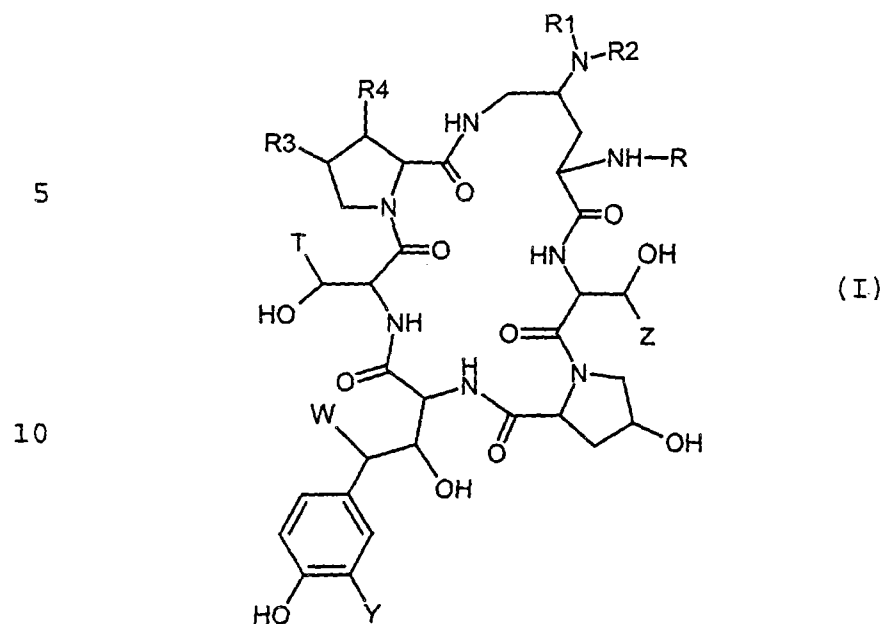
20



25 dans lequel R₁ et R₂ conservent leur signification précédente et si désiré à l'action d'un agent de réduction et/ou d'un agent de fonctionnalisation de l'amine, et/ou d'un acide pour former le sel du produit obtenu, et/ou d'un agent de séparation des différents isomères

30 obtenus, et obtient ainsi le composé de formule (I) recherché

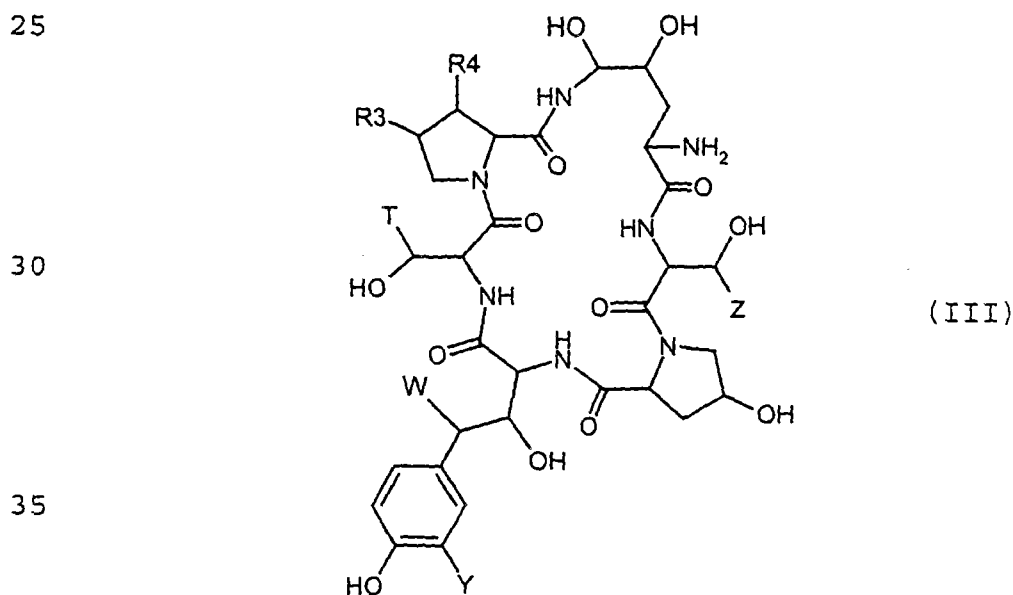
35



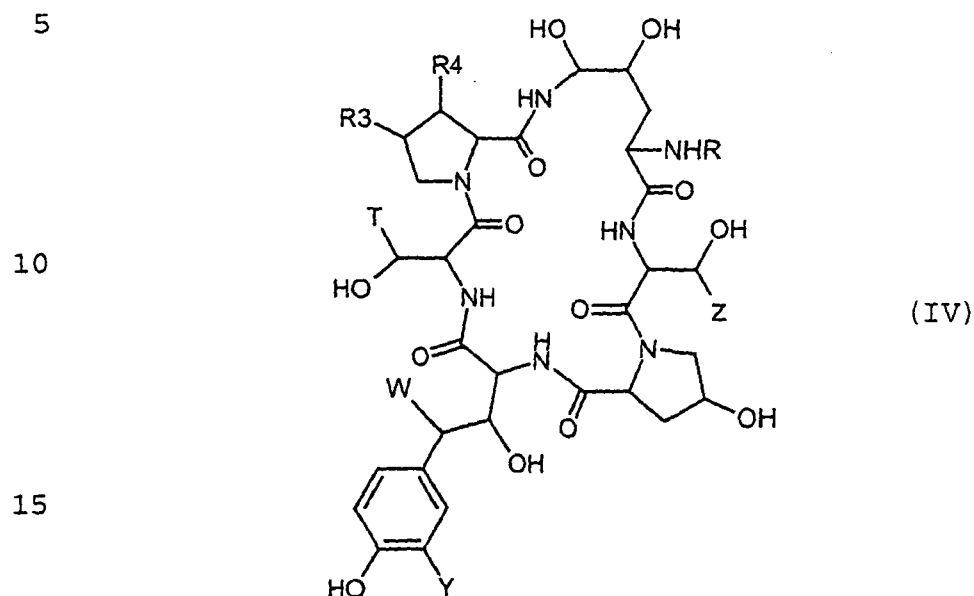
dans laquelle R1, R2, R3, R4, T, Y, W, R et Z conservent leur signification précédente puis soumet, si désiré le composé de formule (I) à l'action d'un acide pour en former le sel et sépare si désiré les différents isomères obtenus.

20 Les composés de formule II mis en oeuvre sont des produits nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de l'invention.

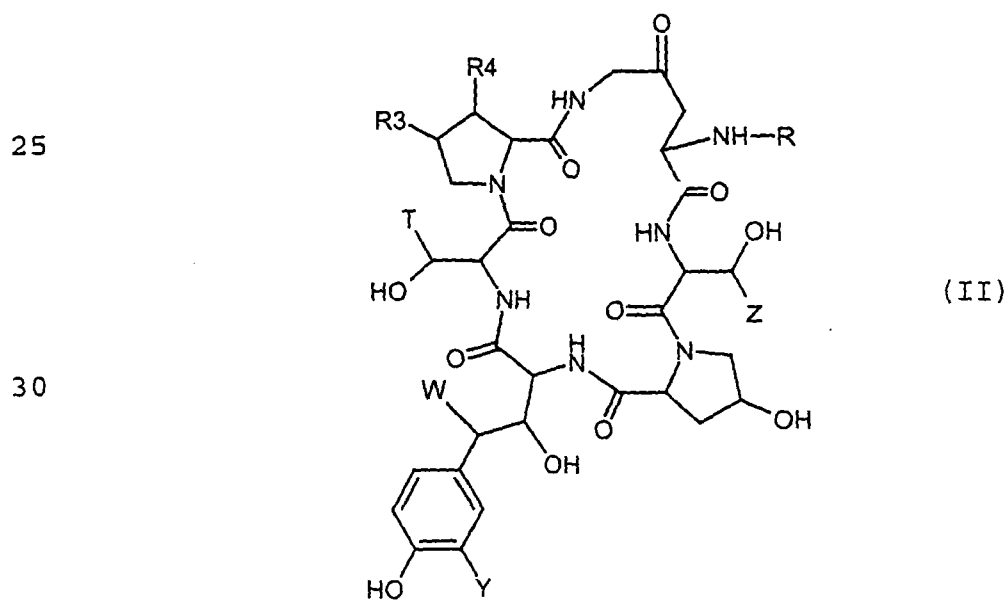
L'invention a également pour objet un procédé caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (III)



dans laquelle les différents substituants conservent leur signification précédente à l'action d'un agent capable de remplacer NH₂ par NHR, R conservant sa signification précédente pour obtenir le composé de formule (IV)



que l'on soumet à l'action de l'iodure de
20 triméthylsilyle pour obtenir le composé de formule (II)
correspondant



Les composés de formule III et IV mis en oeuvre sont des produits nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de la présente invention.

Parmi les produits de formule III et IV préférés, on peut citer tout particulièrement les produits dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter :

Préparation 1 : "nucléus" de déoxymulundocandine

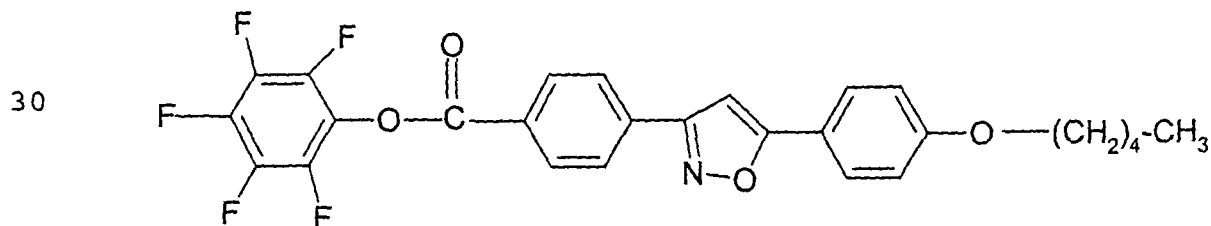
On dissout 2 g de déoxymulundocandine dans 20 ml de DMSO. On verse cette solution dans une suspension renfermant 120 g d'Actinoplanes utahensis FH2264 dans 870 ml d'un tampon KH₂PO₄, K₂HPO₄ (pH : 6.8). On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 70 heures à 30°C. On filtre. On lave le mycelium avec le tampon de phosphate (pH : 6.8). On réunit les liquides de lavage et le filtrat. On chromatographie le produit obtenu sur une résine DIAION HP 20. et obtient un produit que l'on utilise tel quel ci-après.

EXEMPLE 1 : 1-[4-[(2-aminoethyl)amino]-N₂-[[4-[5-[4-pentyloxy)phenyl]-3-isoxazolyl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echninocandine B (isomère A et isomère B)

STADE A

1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N₂-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]isoxazol-3-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

On introduit sous agitation et atmosphère d'azote 16,8 g du produit de la préparation dans 552 ml de DMF. On agite pendant 5 minutes et ajoute 19 g d'ester de formule



On agite pendant 29 heures. On filtre, concentre sous pression réduite. On reprend à l'éther, triture encore, lave à l'éther éthylique, chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène méthanol (85/15). On

obtient ainsi le produit attendu $rf = 0,24$

STADE B

1- [4-oxo-N2- [[4- [5- [4- (pentyloxy)phenyl] isoxazol-3-yl]phenyl]carbonyl] -L-ornithine] -4- [4- (4-hydroxyphenyl) -L-threonine] -5-L-serine-echinocandine B

On ajoute 6,12 ml d'iodure de trimethylsilyle dans une suspension renfermant 16,1 g du produit du stade A et 374 ml d'acétonitrile. On chauffe ensuite 15 mn à 60°C puis on hydrolyse avec une solution saturée de thiosulfate de sodium.

10 On amène à sec sous vide puis on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène, méthanol, eau 86-13-1. On obtient le produit recherché $rf = 0,23$.

Spectre de masse

MH+ = 1083,6

15 Mna+ = 1105,6

STADE C

Trifluoroacetate de 1- [4- [(2-aminoethyl)amino] -N2- [[4- [5- [4- (pentyloxy)phenyl] -3-isoxazol-yl]phenyl]carbonyl] -L-ornithine] -4- [4- (4-hydroxyphenyl) -L-threonine] -5-L-serine-echinocandine B (Isomère A et isomère B).

On introduit 8,6 mg de NaBH₃CN dans un mélange de 120 mg de produit du stade précédent, 2,4 ml de méthanol, 60 mg d'éthylènediamine diacétate en présence de siliporite activé 4A. On maintient le mélange réactionnel sous agitation et atmosphère d'azote pendant 18 heures. On filtre, concentre et purifie le produit obtenu par HPLC semi préparative en éluant avec le mélange acétonitrile /H₂O/TFA (40-60-0,02 %). On récupère 14,5 mg du produit recherché.

Spectre de masse

30 1127+ = MH+

1149+ = Mna+

On récupère : Isomère A : 14,5mg

Isomère B : 17,5 mg

EXEMPLE 2 : Trifluoroacetate de trans-1- [4- [(2-aminocyclohexyl)amino] -N2- [[4- [5- [4- (pentyloxy)phenyl] -3-isoxazolyl]phenyl]carbonyl] -L-ornithine] -4- [4- (4-hydroxyphenyl) -L-threonine] -5-L-serine-echinocandine B (Isomère A et Isomère B)

On ajoute sous agitation et sous atmosphère d'azote, jusqu'à obtention d'un pH voisin de 6, 40 µl environ d'acide acétique dans une solution renfermant 100 mg du produit obtenu à l'avant dernier stade de l'exemple précédent 3 ml de méthanol, 32 mg de (1R, 2R)(-)-1,2-diaminocyclohexane en présence de siliporite activé 3A. On agite pendant 5 mn et introduit 12 mg de NaBH₃CN. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 18 heures. On filtre et concentre sous pression réduite. On purifie le produit obtenu par HPLC semi-préparative éluant CH₃CN, H₂O, TFA 50-50-0,02 %.

Isomère A pds = 11 mg

Isomère B pds = 14 mg

Spectre de masse

1181,5 MH⁺

EXEMPLE 3 : Trifluoroacetate de trans-1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N₂-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-3-isoxazolyl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B (Isomère A et isomère B)

En opérant comme à l'exemple 2 avec (1S, 2S)-(-)-1,2-diaminocyclohexane, on obtient

Isomère A = 7,4 mg

Isomère B = 10,8 mg

Spectre de masse

1181,5 = MH⁺

EXEMPLE 4 : Trifluoroacetate de 1-[4-[(2(S)-aminopropyl)amino]-N₂-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-3-isoxazolyl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B (Isomère A et isomère B)

En opérant comme à l'exemple 1 on a obtenu :

Isomère A : 13 mg

Isomère B : 10 mg

EXEMPLE 5 : Trifluoroacetate de trans-1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N₂-[[4-[3-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

Stade A

1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxyN2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

- 5 En opérant comme à l'exemple 1 stade A, on a obtenu le produit recherché

Stade B

1-[4-oxo-N2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-

- 10 threonine]-5-L-serine-echinocandine B

En opérant comme à l'exemple 1 stade B, on a obtenu le produit recherché

Spectre de masse 1106,6 Ma = Mna+

1090,8 Ma = MH+

- 15 Stade C

Trifluoroacetate de trans-1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

- 20 En opérant comme à l'exemple 1 stade C, à partir de 150 mg du produit du stade B, et de 51,4 mg de (15,25)1-2-diaminocyclohexane. On obtient 165 mg de produit brut que l'on purifie par HPLC semi préparative (colonne KROMASIL C18)
Eluant : CH3CN/H2O/TFA 45/55/0,1

- 25 On obtient : Isomère A 10,8 mg

Isomère B 5,2 mg

Spectre de masse : 1204 MN⁺

1182 MH⁺

EXEMPLE 6 : Trifluoroacetate de 1-[4-[(2-aminoethyl)amino]-

- 30 N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

Stade A

1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxyN2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)phenyl]-

- 35 1,3,4-thiadiazolol-2-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

On agite pendant 5 mn à 20° une suspension renfermant 2 g d'acide 4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-

benzoïque 30 ml de DMF et 30 ml de dioxanne et ajoute à 0/±5°C 1,55 ml de tributylamine, 7,74 ml de chloroformiate d'isobutyle. On agite pendant 3 mn à 0/±5°C puis 3 heures à la température ambiante. On introduit 4,53 g de nucleus de
 5 deoxymulundocandine. On agite pendant une nuit à 20°C. On concentre à sec. On reprend dans l'éther éthylique. On essore et lave à l'éther éthylique. On sèche. On obtient 7,8 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange : chlorure de méthyle-méthanol-eau 86-
 10 13-1. On obtient 2,51 g de produit recherché.

Stade B

1-[4-oxo-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-2-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

15 En opérant comme à l'exemple B de l'exemple 1 on obtient le produit recherché.

Stade C

1-[4-[(2-aminoethyl)amino]-N2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B
 20

En opérant comme à l'exemple 1, stade C à partir du produit du stade précédent et de diacétate d'éthyldiamine, on obtient le produit recherché.

Isomère A pds = 8 mg

25 Isomère B pds = 9 mg

EXEMPLE 7 : Trifluoroacétate de trans 1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

30 En opérant comme à l'exemple 1, à partir du produit du stade B de l'exemple 5 (50 mg) et de (1S,2S)(+)-1,2-diaminocyclohexane (15,6 mg), on obtient le produit recherché.

Isomère A = 4 mg

35 Isomère B = 6,5 mg

EXEMPLE 8 : Trifluoroacétate de trans 1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-2-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-

hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B
(Isomère A et isomère B)

En opérant comme à l'exemple 1 stade C à partir du produit de
stade B de l'exemple 5 (50 mg) et du 1R, 2R, 1,2-

5 diaminocyclohexane (15,6 mg), on obtient le produit
recherché.

Isomère A = 8,8 mg

Isomère B = 10,6 mg

10 EXEMPLE : Composition pharmaceutique :

On a préparé des comprimés renfermant :

- Produit de l'exemple 1..... 150 mg
- Excipient q.s.p. 1 g

(Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de
15 magnésium).

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A - Inhibition de la glucane synthase de *Candida albicans*.

On purifie des membranes de *Candida albicans* selon le procédé
20 décrit par Tang et al Antimicrob. Agents Chemother 35, 99-
103, 1991. 22,5 µg de protéines membranaires sont incubées
dans un mélange de 2Mm de 14C-UDP glucose (activité
spécifique = 0,34 mCi./mmol, 50 µg d'α-amylase, 1Mm de
dithiotreitol (DTT), 1Mm EDTA, 100Mm NaF, 7µM de GTP-γ-S, 1M
25 de sucrose et 50Mm DE Tris-HCL (pH 7,8) dans un volume de
100µl. Le milieu est incubé à 25°C pendant 1 heure et la
réaction terminée par addition de TCA à une concentration
finale de 5%. Le mélange réactionnel est transféré sur un
filtre de fibre de verre pré-humidifié. Le filtre est lavé,
30 séché et sa radioactivité est comptée.

La mulundocandine est utilisé comme contrôle positif.

Le contrôle du véhicule est effectué avec la même quantité de
DMSO 1%. Les résultats obtenus montrent que les produits de
l'invention présentent sur ce test une bonne activité en
35 particulier les produits de l'exemple 1.

B - activité sur l'enzyme d'*Aspergillus fumigatus*.

L'enzyme est préparée selon le procédé de Beaulieu et
al. (Antimicrob. Agents Chenother 38, 937-944, 1994.

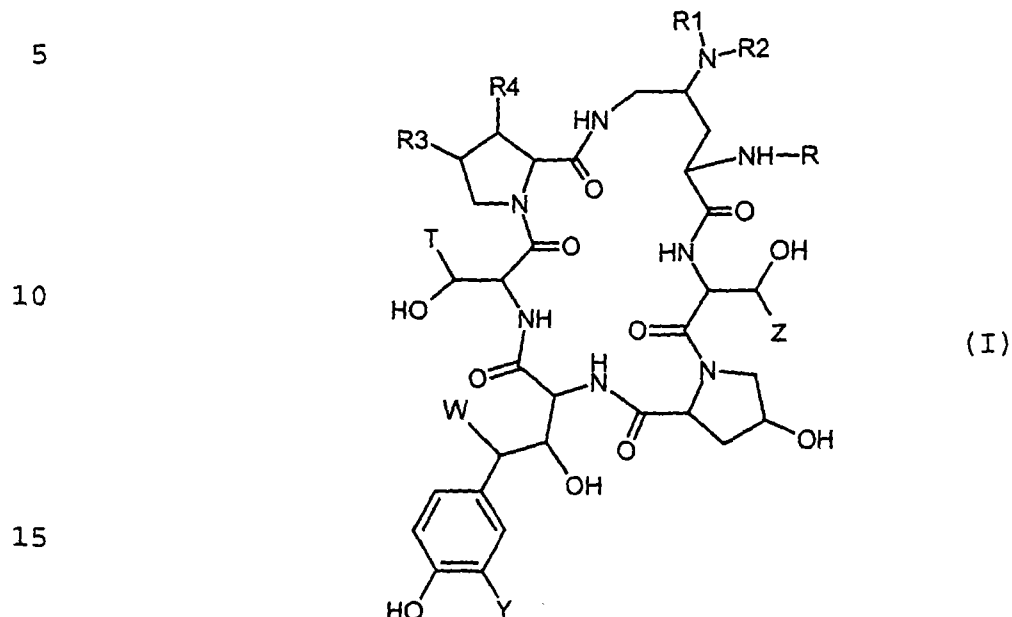
Le protocole utilisé est identique au protocole décrit ci-dessus pour l'enzyme de *Candida albicans* sauf que l'on n'utilise pas de dithiotreitol dans le mélange réactionnel.

Les produits présentent sur ce test une bonne activité.

72/6
18/1
60

REVENDICATIONS

- 1) Sous toutes les formes d'isomères possibles ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) :



dans lesquels

- 20 ou bien R1 et R2 identiques ou différents l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène éventuellement substitué par un atome

25

d'halogène, un radical OH, un radical $\begin{array}{c} \diagup a \\ N \\ \diagdown b \end{array}$, a et b

- 30 identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a et b pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote un hétérocycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes
- 35 supplémentaires,
- ou bien R1 forme avec l'atome de carbone endocyclique

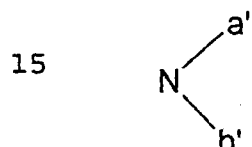
73/17
6' 102

portant le radical $\begin{array}{c} \text{R1} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R2} \end{array}$ une double liaison et ou bien R2

5

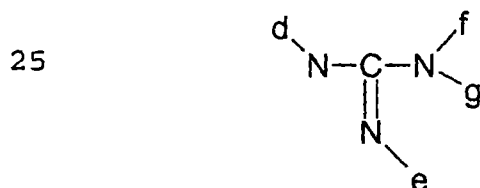
représente un radical XRa, X représentant un atome d'oxygène ou un radical NH ou N-alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone et Ra représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 8

10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux OH, CO₂H, CO₂alc, par un radical



a' et b' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a' et b' pouvant

20 former un hétérocycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes supplémentaires et/ou par un hétérocycle renfermant un ou plusieurs hétéro-atomes ou R2 représente un radical



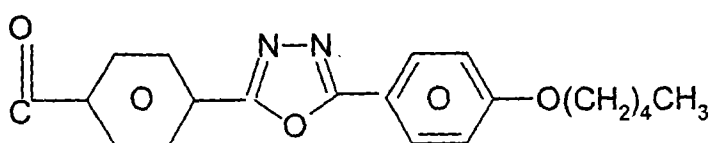
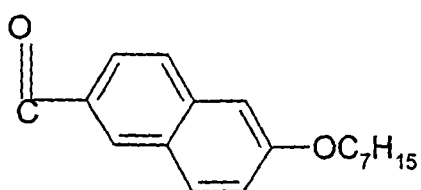
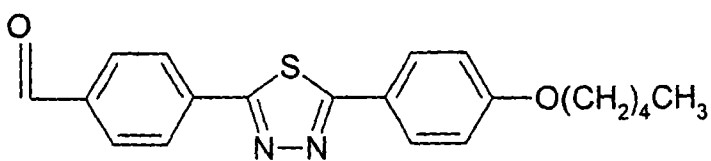
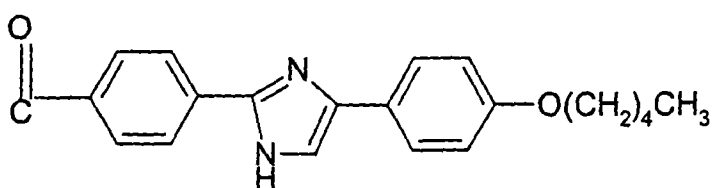
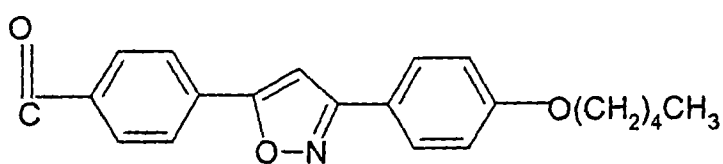
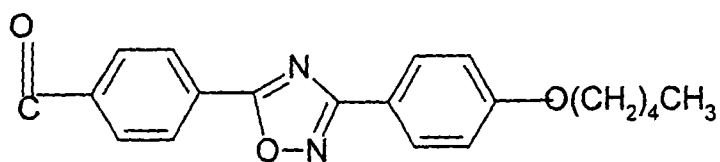
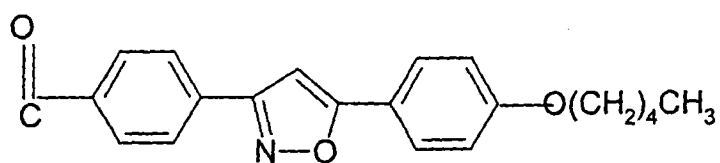
dans lequel d, e, f et g représentent un atome d'hydrogène ou

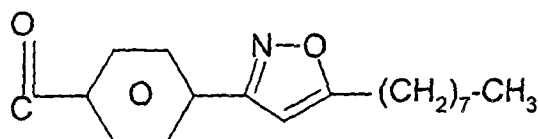
30 un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, f et g pouvant en outre représenter un radical acyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, e et f pouvant également former un cycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéro-atomes,

35 R3 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou hydroxyle

R4 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle

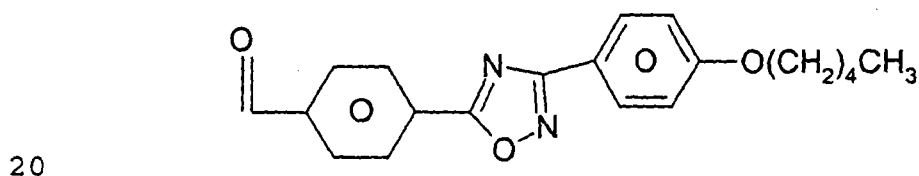
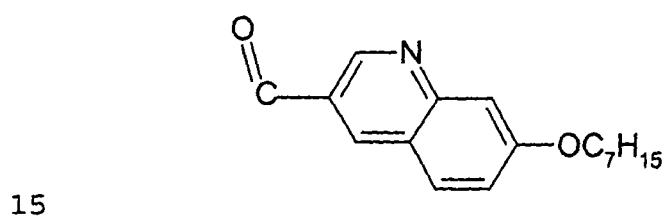
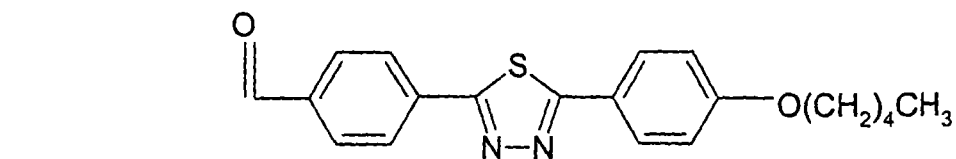
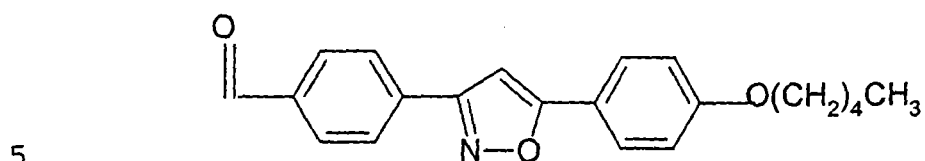
R représente un radical choisi parmi les radicaux suivants :



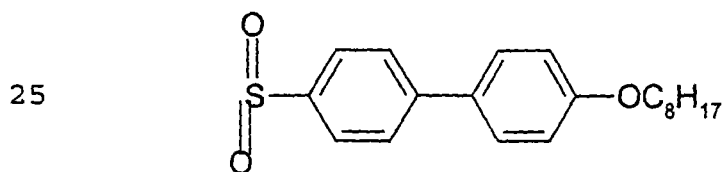
74 18
62 104

5

- 10 T représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical CH_2CONH_2 , CH_2CN , un radical $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{Nalc}^+\text{X}^-$, X étant un atome d'halogène et alc un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, Y représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un
- 15 atome d'halogène ou un radical OSO_3H ou l'un des sels de ce radical, W représente un atome d'hydrogène ou un radical OH, Z représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ainsi que les sels d'addition avec les acides des produits de
- 20 formule (I).
- 2) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 dans lesquels T représente un atome d'hydrogène.
- 3) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 ou 2 dans lesquels W représente un atome d'hydrogène.
- 25 4) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquels Z représente un radical méthyle.
- 5) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lesquels Y représente un atome
- 30 d'hydrogène.
- 6) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquels R_3 représente un radical méthyle.
- 7) Les composés de formule définis à l'une quelconque des
- 35 revendications 1 à 6 dans lesquels R_4 représente un radical d'hydroxyle.
- 8) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans lesquels R représente un radical



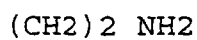
ou un radical



9) Les composés de formule I définis à l'une quelconque des
30 revendications 1 à 8 dans lesquels R1 représente un radical
d'hydrogène.

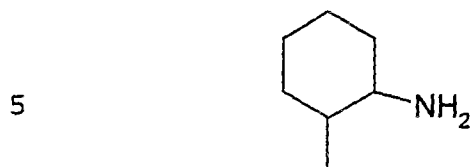
10) Les composés de formule I définis à l'une quelconque des
revendications 1 à 9 dans lesquels R2 représente un radical

35

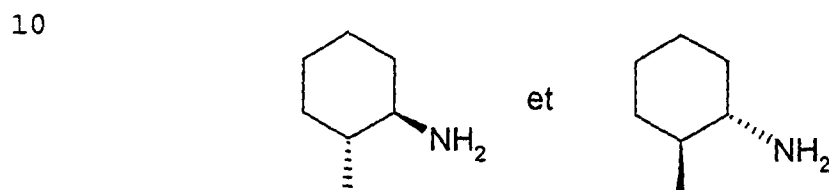


75 19
63 105

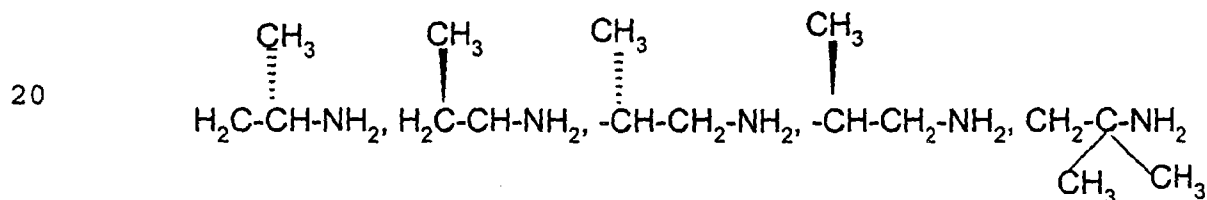
11) Les composés de formule I définis à l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans lesquels R2 représente un radical



et notamment les radicaux



12) Les composés de formule I définis à l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans lesquels R2 représente un radical



13) Les composés de formule I définis à la revendication 1
25 dont les noms suivent :

Trifluoroacetate de 1-[4-[(2-aminoethyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-3-isoxazol-yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-
30 echinocandine B

Trifluoroacetate de trans-1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-3-isoxazolyl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-L-threonine]-5-L-serine-
35 echinocandine B

Trifluoroacetate de 1-[4-[(2(S)-aminopropyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-3-isoxazolyl]phenyl]carbonyl]-L-

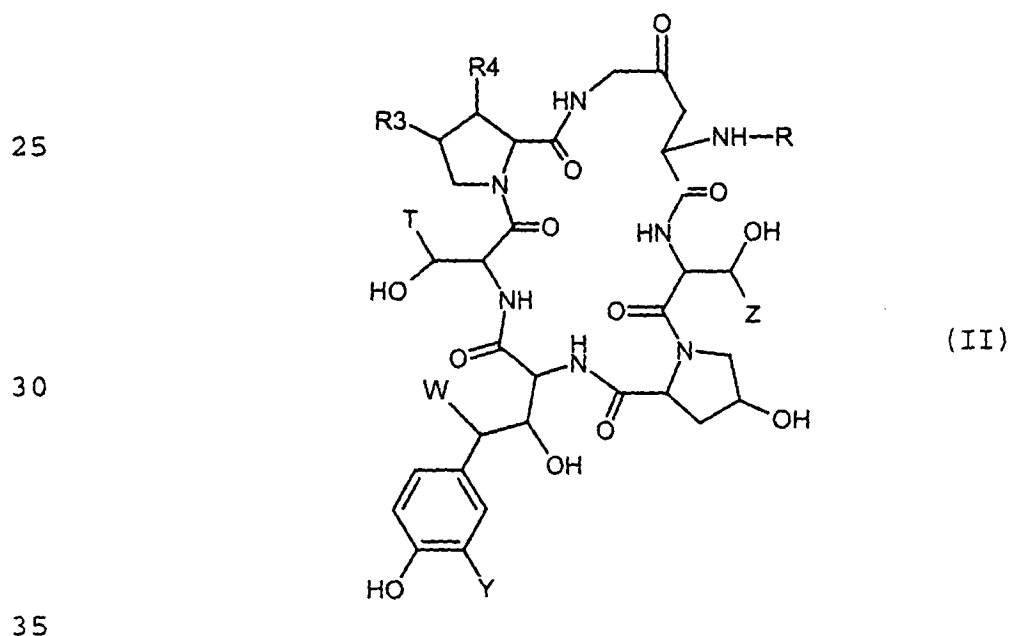
ornithine] -4- [4- (4-hydroxyphenyl) -L-threonine] -5-L-serine-
echinocandine B

Trifluoroacetate de 1-[4-[(2-aminoethyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-
5 (pentyloxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl]carbonyl]-L-
ornithine] -4- [4- (4-hydroxyphenyl) -L-threonine] -5-L-serine-
echinocandine B

Trifluoroacetate de trans 1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2-
10 [[4-[5-[4- (pentyloxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-
yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine] -4- [4- (4-hydroxyphenyl) -L-
threonine] -5-L-serine-echinocandine B

Trifluoroacetate de trans 1-[4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-N2-
15 [[4-[3-[4- (pentyloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-
yl]phenyl]carbonyl]-L-ornithine] -4- [4- (4-hydroxyphenyl) -L-
threonine] -5-L-serine-echinocandine B

14) Procédé de préparation des composés de formule (I)
20 définis à l'une quelconque des revendications 1 à 15,
caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II)



dans laquelle R, R3, R4, T, Y, W et Z conservent leur
signification précédente, à l'action d'une amine ou d'un

dérivé d'amine susceptible d'introduire

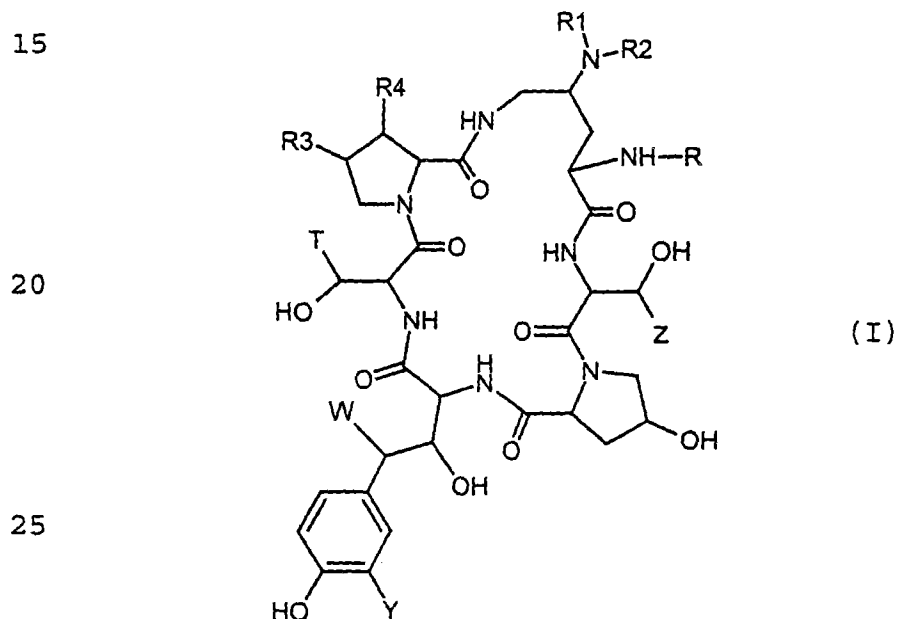
le radical $\begin{array}{c} \text{R1} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R2} \end{array}$ dans lequel R1 et R2

conservent leur signification précédente et si désiré à l'action d'un agent de réduction

et/ou d'un agent de fonctionnalisation de l'amine,

et/ou d'un acide pour former le sel du produit obtenu, et/ou d'un agent de séparation des différents isomères obtenus,

et obtient ainsi le composé de formule (I) recherché



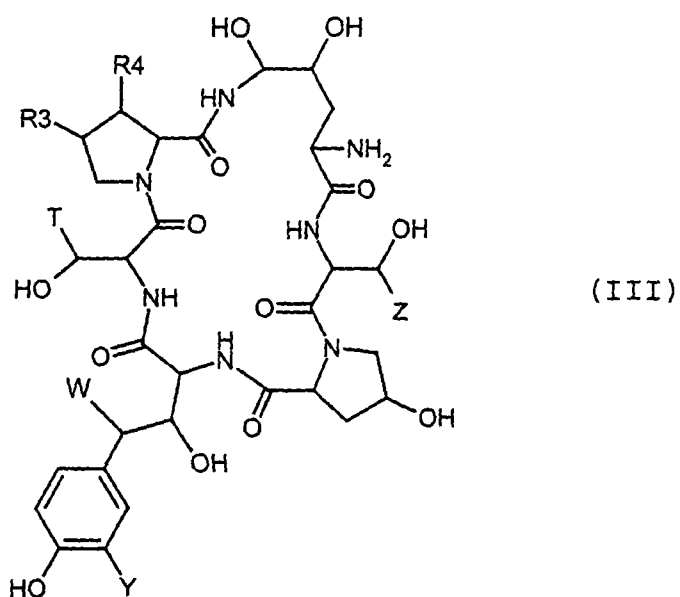
dans laquelle R1, R2, R3, R4, T, Y, W, R et Z conservent leur signification précédente puis soumet, si désiré le composé de formule (I) à l'action d'un acide pour en former le sel et sépare si désiré les différents isomères obtenus.

15) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de formule (II) définis à la revendication 14.

16) Procédé selon la revendication 14 caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (III)

5

10

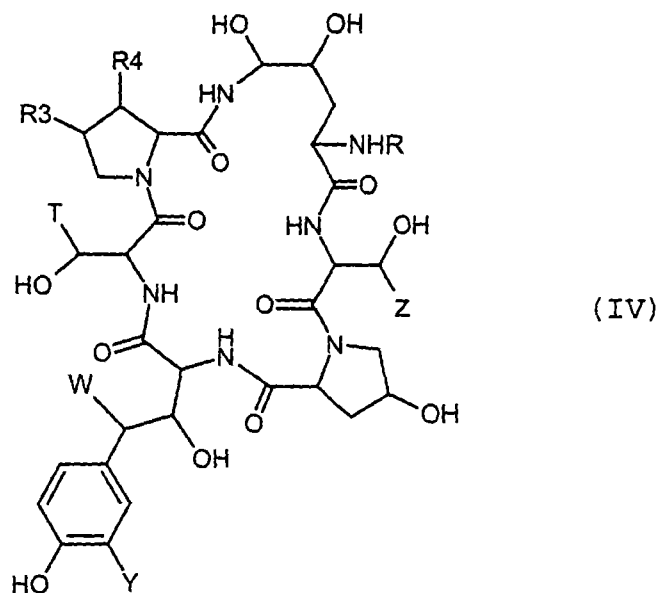


15 dans laquelle les différents substituants conservent leur
signification précédente à l'action d'un agent capable de
remplacer NH_2 par NHR , R conservant sa signification
précédente pour obtenir le composé de formule (IV)

20

25

30



35

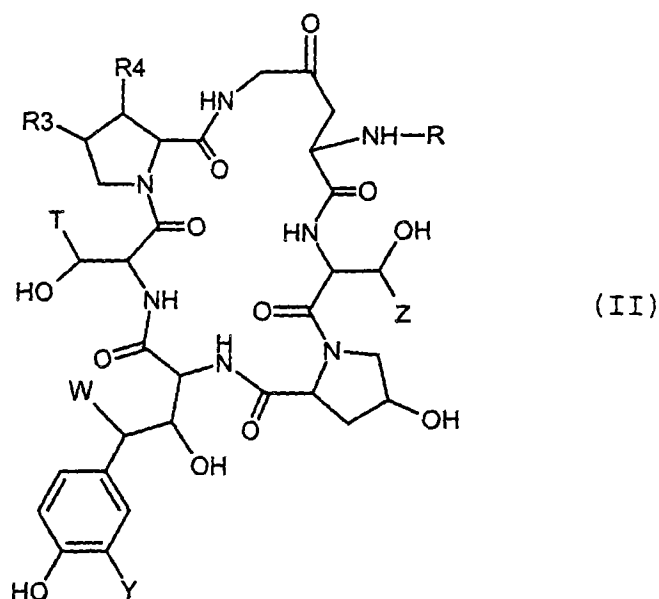
que l'on soumet à l'action de l'iodure de triméthylsilyle
pour obtenir le composé de formule (II) correspondant

77-27
107
65

27

5

10



- 15 17) A titre de produits chimiques nouveaux les composés de
formule III et IV définis à la revendication 16.
- 18) A titre de composés antifongiques, les composés de
formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à
13, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.
- 20 19) Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de
médicament au moins un composé de formule (I) défini à l'une
quelconque des revendications 1 à 13, ainsi que leurs sels
d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

78 22
104
66

INPI

INSTITUTO
NACIONAL
DE PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD-CERTIFICADO DE ADICION

COPIA OFICIAL

El director general del Instituto Nacional de la propiedad Industrial certifica que el documento anexo es copia certificada conforme a la solicitud depositada ante el Instituto de la Propiedad Industrial.

Dado en París en PARIS 16 MARZO, 2000

Por el Director General del Instituto
Nacional de la Propiedad Industrial
El jefe del departamento de Patentes

Martine PLANCHE

INSTITUTO
NACIONAL
DE PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Oficina Principal
26 bis rue de Saint Pétersbourg
75800 PARIS Cédex 08
Teléfono: 01 53 04 53 04
Fax 01 42 93 59 30

INPI

INSTITUTO
NACIONAL DE
LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

**PATENTE DE INVENCION,
CERTIFICADO DE UTILIDAD**

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VII

Solicitud de registro

confirmación de presentación por fax ☐

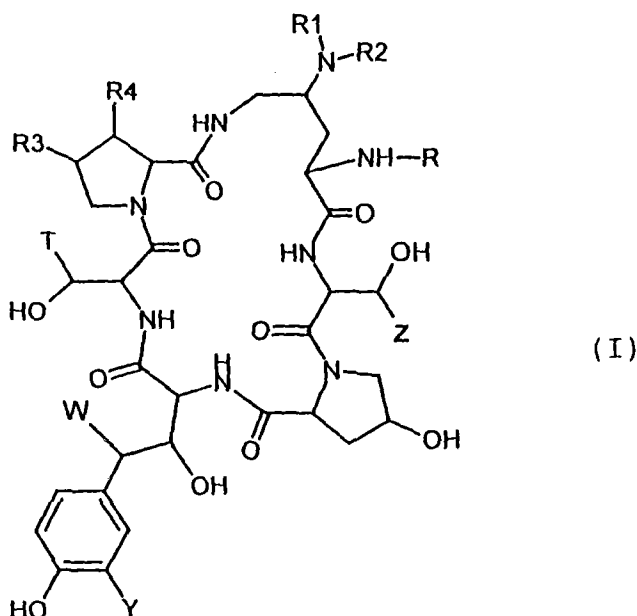
Esta forma debe llenarse en letras mayúsculas en ambas caras y cinco copias.

26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 Paris Cedex 08
Tel.: (1) 53 04 53 04 - Fax: (1) 42 93 59 30

Para uso oficial		1. Nombre y dirección del solicitante o agente a quien la correspondencia deba dirigirse	
Fecha de la remisión de piezas 9 de Junio de 1999		Hoechst Marion Roussel Madame TONNELIER Marie-José 102, Route de Noisy 93235 ROMA INVILLE CEDEX	
Nacional No. 9907252		Referencia del corresponsal ML/2519	
Orden No. 75 INPI PARIS		Teléfono 0149915410	
Fecha de Solicitud JUNIO 9, 1999			
2. PETICION Naturaleza del título de la Propiedad Industrial PATENTE DE INVENCION ESTABLECIMIENTO DEL REPORTE DE BUSQUEDAD INMEDIATO El solicitante, personalmente, requiere el pago escalonado del censo NO TITULO DE LA INVENCION NUEVOS DERIVADOS DE EQUINOCANDINA Y SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y SU APLICACIÓN COMO ANTIFUNGICOS.			
3. SOLICITANTE(S) No. de serie 552081473 HOECHST MARION ROUSSEL Nacionalidad FRANCESA Dirección (s) 1, -Terrase Bellint 92800 PUTEAUX		Firma Jurídica SOCIEDAD ANONIMA EN EL DIRECTORIO Y CONSEJO DE VIGILANCIA. País FRANCIA	
4. INVENTOR (S) Los inventores son los solicitantes NO			
5 REDUCCION DE TASAS DEL TRIBUTO NO			
6. DECLARACION DE PRIORIDAD O REQUIERE DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE DEPOSITO DE UNA SOLICITUD ANTERIOR. PAIS DE ORIGEN NUMERO FECHA DEL DEPOSITO NATURALEZA DEL SOLICITANTE			
7. DIVISIONES ANTERIORES A LA PRESENTE SOLICITUD No. fecha No. Naturaleza de la solicitud			
8. FECHA DEL SOLCITANTE O DEL MANDATARIO Marie-José TONNELIER		FIRMA DEL COMISIONADO ENCARGADO DE LA RECEPCION FIRMA DESPUES DEL REGISTRO DE LA SOLICITUD A LA INPI	

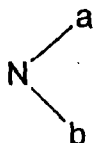
REIVINDICACIONES

1. En todas las formas de isómeros posibles, así como sus mezclas, los compuestos de fórmula (I):



en los cuales

o bien R₁ y R₂ iguales o diferentes uno del otro representan un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono lineal, ramificado o cíclico, eventualmente interrumpido por un átomo de oxígeno y eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, un radical OH, un radical



siendo a y b iguales o diferentes uno del otro y representando un átomo de hidrógeno un radical alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono, pudiendo formar eventualmente a y b con el átomo de nitrógeno un heterociclo que incluye eventualmente uno o varios heteroátomos complementarios,

o bien R₁ forma con el átomo de carbono endocíclico

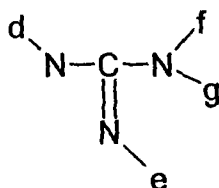
25
44
69

que lo porta el radical $\begin{array}{c} \text{R1} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R2} \end{array}$, un enlace doble o bien R_2

representa un radical XRa , representando X un átomo de
5 oxígeno o un radical NH o N-alquilo que incluye hasta 8
átomos de carbono y Ra representa un átomo de hidrógeno, un
radical alquilo lineal, ramificado o cíclico que incluye
hasta 8 átomos de carbono eventualmente sustituido con uno
o varios átomos de halógenos, con uno o varios radicales
10 OH, CO_2H , CO_2alq ,

con un radical $\begin{array}{c} \text{a'} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{b'} \end{array}$

15 representando a' y b' un átomo de hidrógeno, un radical
alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono, pudiendo
formar a' y b' un heterociclo que incluye eventualmente uno
o varios heteroátomos complementarios y/o por un
20 heterociclo que incluye uno o varios heteroátomos, o R_2
representa un radical



25 en el que d, e, f y g representan un átomo de hidrógeno o
un radical alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono, f
y g pueden representar además un radical acilo que incluye
30 hasta 8 átomos de carbono, e y f pueden formar igualmente
un ciclo que incluye eventualmente uno o varios
heteroátomos,

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo
o hidroxilo,

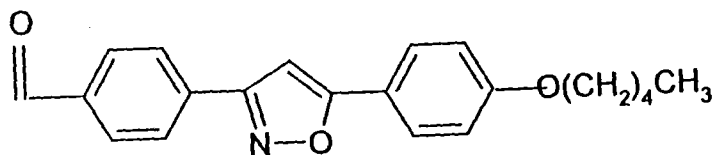
35 R_4 representa un átomo de hidrógeno un radical

82/6
AV
70

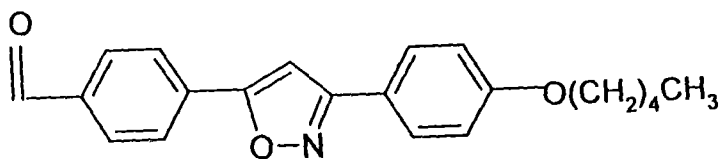
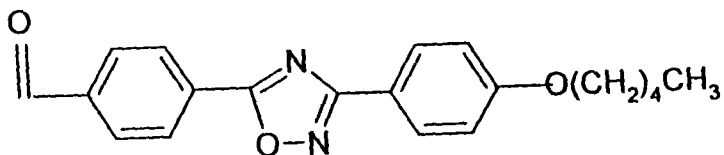
hidroxilo,

R representa un radical escogido entre los radicales siguientes:

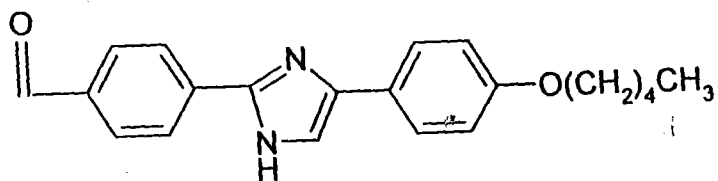
5



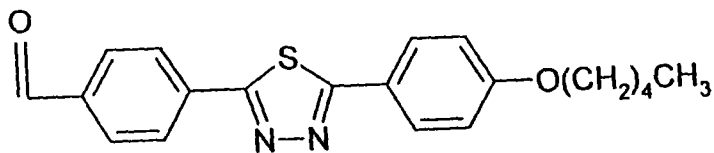
10



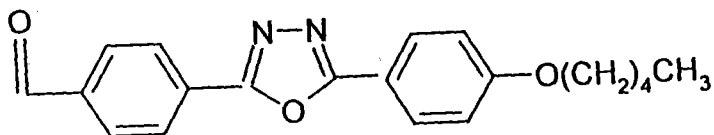
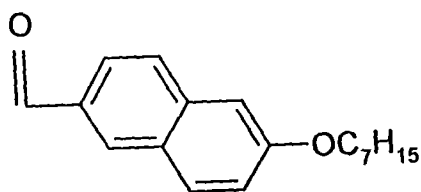
15

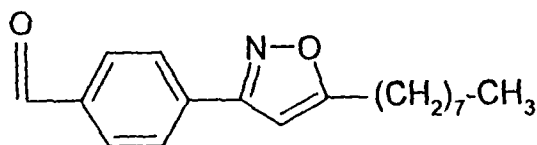


20



25



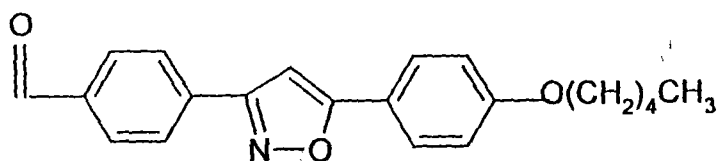


- 5 T representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical CH_2CONH_2 , $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$, un radical $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ o $(\text{CH}_2)_2\text{Nalq}^+\text{X}^-$, siendo X un átomo de halógeno y alq un radical alquilo que incluye hasta 8 átomos de carbono,
- Y representa un átomo de hidrógeno, un radical
- 10 hidroxilo o un átomo de halógeno o un radical OSO_3H o una de las sales de este radical,
- W representa un átomo de hidrógeno o un radical OH,
- Z representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo,
- 15 así como las sales por adición de ácidos de los productos de fórmula (I).
2. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 1, en los que T representa un átomo de hidrógeno.
- 20 3. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 1 ó 2, en los que W representa un átomo de hidrógeno.
4. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que Z
- 25 representa un radical metilo.
5. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que Y representa un átomo de hidrógeno.
6. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una
- 30 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que R_3 representa un radical metilo.
7. Los compuestos de fórmula definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R_4 representa un radical hidroxilo.

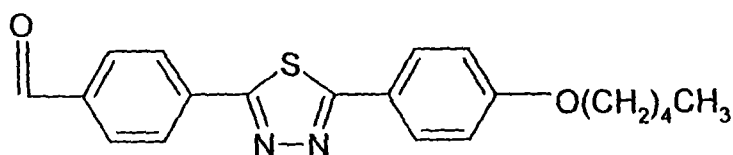
84 24
72 11A

8. Los compuestos de fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que R representa un radical

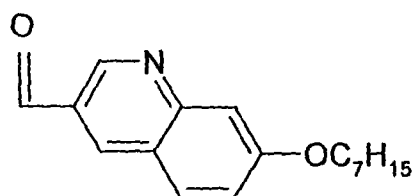
5



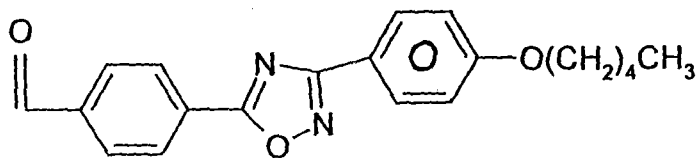
10



15

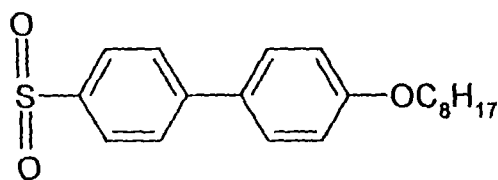


20



25 o un radical

30

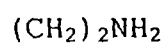


9. Los compuestos de fórmula I definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que R₁ representa un radical de hidrógeno.

10. Los compuestos de fórmula definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que R₂

8525
73 H5

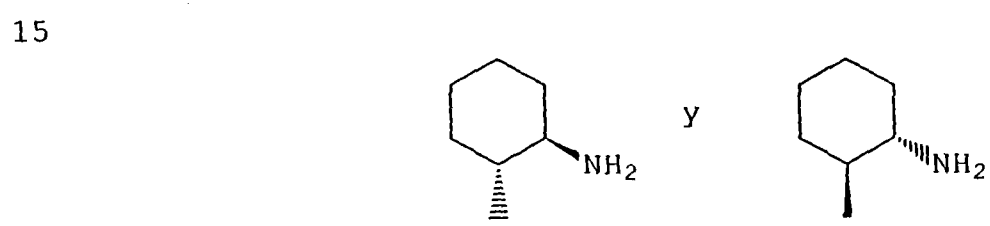
representa un radical



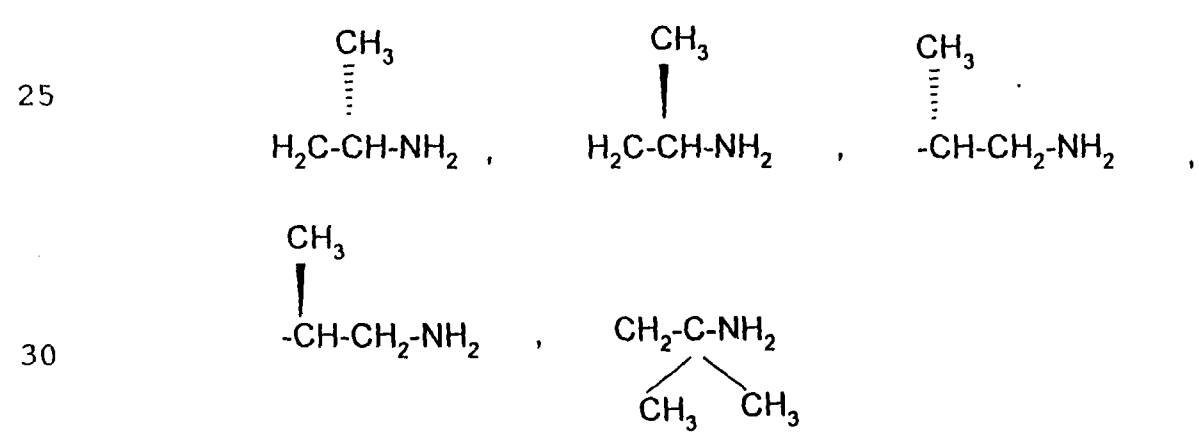
5 11. Los compuestos de fórmula I definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que R₂ representa un radical



y particularmente los radicales



20 12. Los compuestos de fórmula I definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que R₂ representa un radical



13. Los compuestos de fórmula I definidos en la reivindicación 1, cuyos nombres son los siguientes:

35 - Trifluoroacetato de 1-[4-[(2-aminoetil)-amino]-N2-

86-8
74 H6

[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-3-isoxazolil]-fenil]-
carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-
L-serina-equinocandina B,

5 - Trifluoroacetato de trans-1-[4-[(2-aminociclohexil)-
amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentniloxi)-fenil]-3-isoxazolil]-
fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-
treonina]-5-L-serina-equinocandina B,

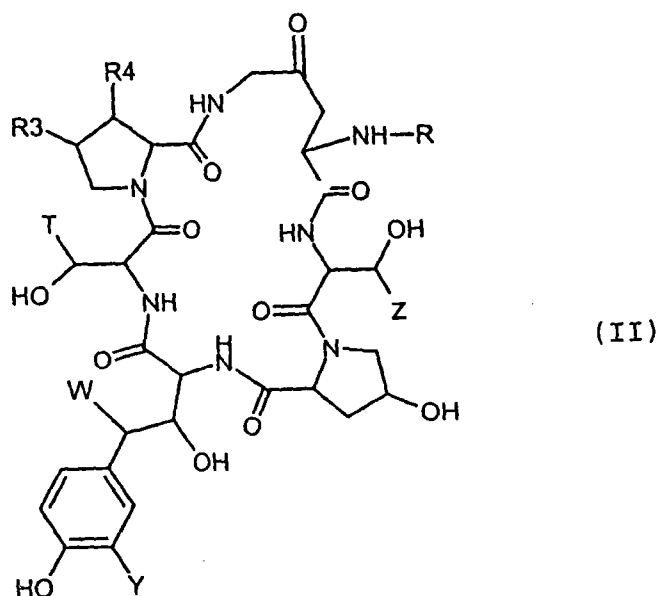
10 - Trifluoroacetato de 1-[4-[(2(S)-aminopropil)-amino]-
N2-[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-3-isoxazolil]-fenil]-
carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-
L-serina-equinocandina B,

15 - Trifluoroacetato de 1-[4-[(2-aminoetil)amino]-N2-
[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-fenil]-
carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-treonina]-5-
L-serina-equinocandina B,

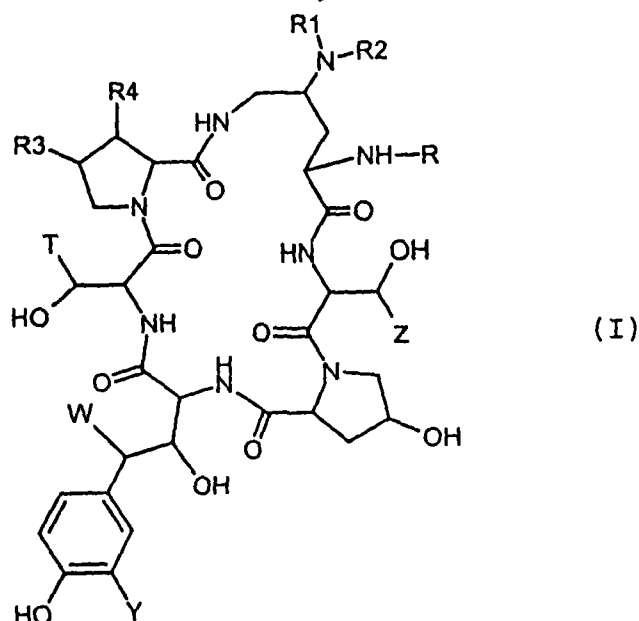
- Trifluoroacetato de trans-1-[4-[(2-aminociclohexil)-
amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-
il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-
treonina]-5-L-serina-equinocandina B,

20 - Trifluoroacetato de trans-1-[4-[(2-aminociclohexil)-
amino]-N2-[[4-[3-[4-(pentiloxi)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-
il]-fenil]-carbonil]-L-ornitina]-4-[4-(4-hidroxifenil)-L-
treonina]-5-L-serina-equinocandina B.

25 14. Procedimiento de preparación de compuestos de
fórmula (I) definidos en una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque se somete un
compuesto de fórmula (II)

8731
117

en la que R_1 , R_3 , R_4 , T , Y , W y Z conservan su significado anterior, a la acción de una amina o un derivado de amina susceptible de introducir el radical en N el que R_1 y R_2 conservan su significado anterior y, si se desea, a la acción de un agente reductor y/o un agente de separación de los diferentes isómeros obtenidos, y se obtiene así el compuesto de fórmula (I) buscado.



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , T , Y , W , R y Z conservan los significados anteriores por otra parte se someten si se desea el compuesto de la fórmula (I) a la acción de un ácido para formar la sal y separar si se desea los diferentes isómeros obtenidos.

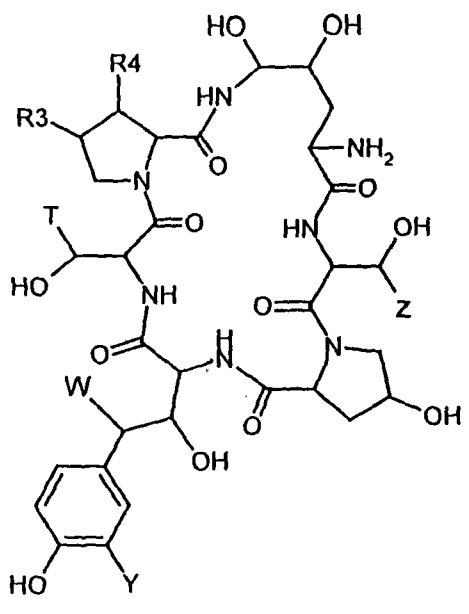
15. Como productos químicos nuevos, los compuestos de fórmula (II) definidos en la reivindicación 14.

16. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula (III)

88-38-
76 H₂O

5

10



(III)

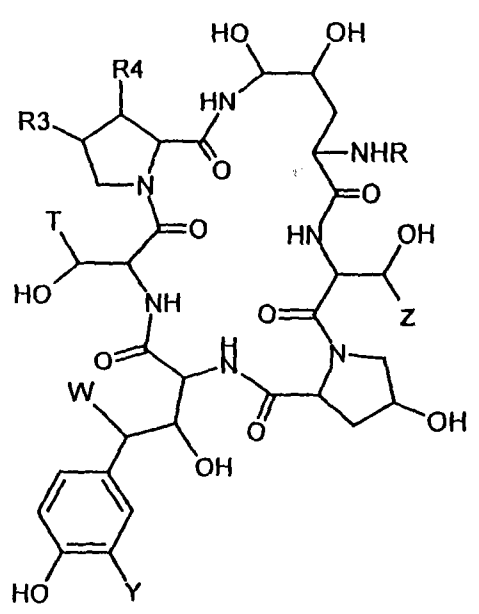
15

en la que los diferentes sustituyentes conservan su significado precedente, a la acción de un agente capaz de sustituir NH₂ con NHR, conservando R su significado precedente, para obtener el compuesto de fórmula (IV)

20

25

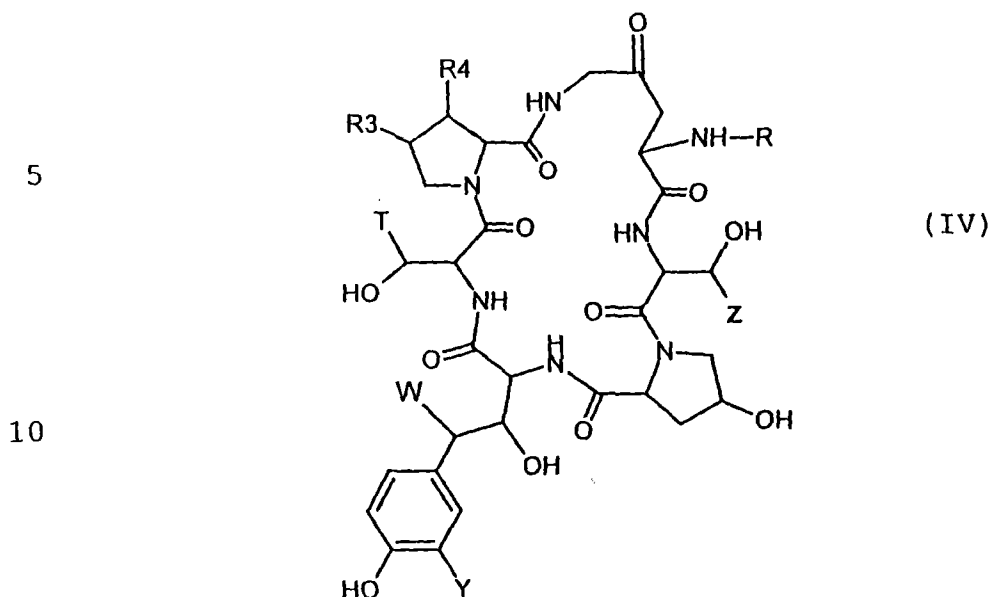
30



(IV)

que se somete a la acción de yoduro de trimetilsililo para obtener el compuesto de fórmula (II) correspondiente

89
119
77



15 17. Como productos químicos nuevos, los compuestos de
fórmula III y IV definidos en la reivindicación 16.

18. Como compuestos antifúngicos, los compuestos de
fórmula (I) definidos en una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 13, así como sus sales por adición de
20 ácidos.

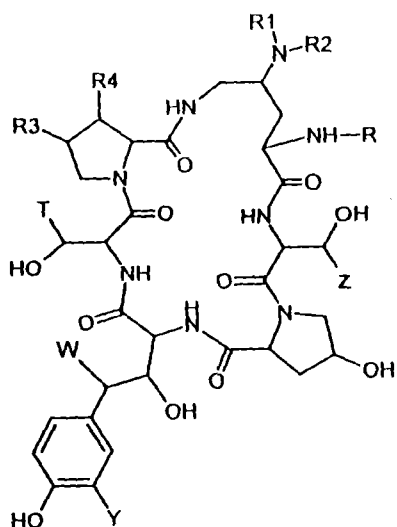
19. Las composiciones farmacéuticas que incluyen como
medicamento al menos un compuesto de fórmula (I) definido
en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, así como
sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente
25 aceptables.

90

5

10

15



(I)

Se retiró esta tinta
tamaño 6x6cm y 12x12cm

202041

21 mar 20/02

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 91Radicación no 00-42902Concepto Técnico no 542Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/195 // 31/33 // 38/08

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el titulo o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

- Anexa ante final de la formula química característica (folio 90).

EXAMINADOR TÉCNICO

202041Bogotá D. C., 21 marzo /02



80

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2001-09-10

416

Folio 92

2020
Bogotá, D.C.

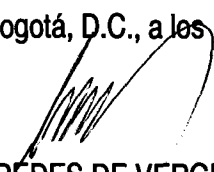
Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-42902
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	701
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase

Dado en Bogotá, D.C., a los


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 20-04-05 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 520 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 27-09-02. El término hábil señalado por la ley expiró el 26-12-02 y SI ☐ NO ☒ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202041

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2002-09-
416

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

93

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. **00-42902**

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION** FUE PUBLICADO EN

LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **520**, DE FECHA **27 DE SEPTIEMBRE DE 2002**, EL

TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL **26 DE DICIEMBRE DE 2002**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO _____