

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

AVENIDA 82 N° 10 - 62, Piso 6

TELÉFONO: (57-1) 6341500

BOGOTÁ, D.C.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

WWW.BAKER

Radicación : 91000237 00000004

Folios: 2

OFFICE.BOGOTA@

Fecha (ADM): 2003-04-22 17:56:26

Trámite : 002 PATENTES 2 : REGISTRO, 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No. 01.000.287.

Solicitud de Patente de Invención Titulada:

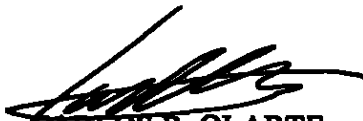
"COMPUESTOS ANTIBIOTICOS DE
AZALIDA".

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

**SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA
DECISION 486, GACETA No. 525**

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 \$ 335.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 41687 del año 2002.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79'782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Recibo por \$ 335.000 pesos

FTT/ P2000000100 220403.DOC

215

MS

211

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01600287 06000004

Folios: 2

Fecha (Gd): 2003-04-22 17:56:26

Trámite : 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 536 PETICION

Commutador: 350 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 16,754
FECHA : MARZO 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

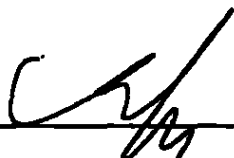
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS BOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8569193	07/03/2003	30,000,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	05 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
	TOTAL :	\$ 335,000.00

SDM: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

246

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 01-287

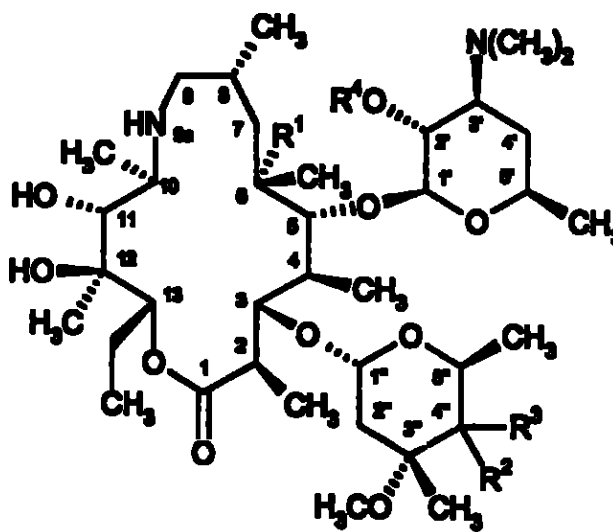
**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 525, DE
FECHA 28 DE FEBRERO DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA
LEY EXPIRA EL 29 DE MAYO DE 2003.**

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

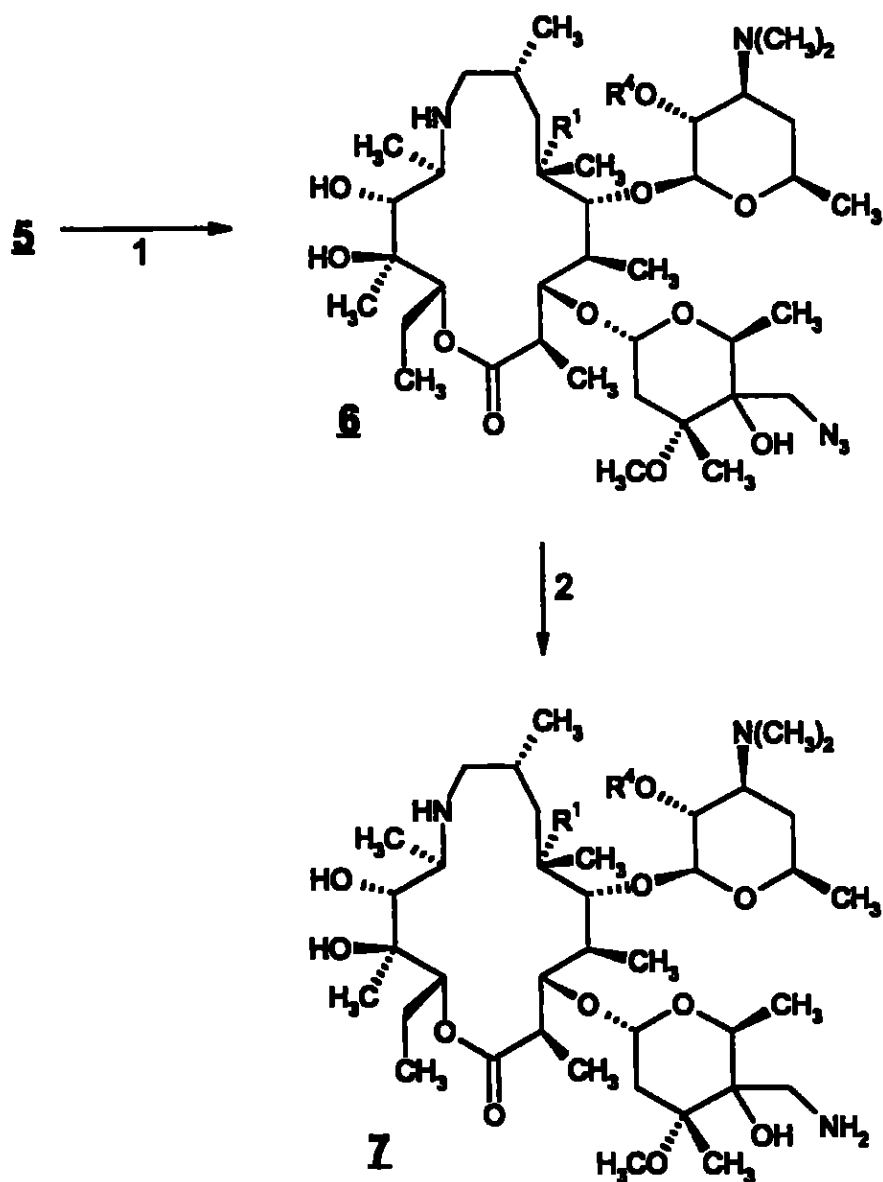
NO **X**

(51) International Patent Classification ⁶ : C07H 17/08, A61K 31/70	A1	(11) International Publication Number: WO 98/56802 (43) International Publication Date: 17 December 1998 (17.12.98)
(21) International Application Number: PCT/US98/00839 (22) International Filing Date: 29 May 1998 (29.05.98) (30) Priority Date: 60/049,348 11 June 1997 (11.06.97) US (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): BRONK, Brian, Scott [US/US]; 66 Partridge Hollow Road, Gales Ferry, CT 06355 (US). LETAVIC, Michael, Anthony [US/US]; 334 High Street, Mystic, CT 06355 (US). KANEKO, Takashi [JP/US]; 398 Northwood Drive, Gulliford, CT 06437 (US). YANG, Bingwei, Vera [US/US]; 27 Lincoln Road, Waterford, CT 06385 (US). GLAZER, Edward, Alan [US/US]; Unit 77, 310 Boston Post Road, Waterford, CT 06385 (US). (74) Agents: SPIEGEL, Allan, J.; c/o Green, Mark, Charles, Urquhart-Dykes & Lord, 91 Wimpole Street, London W1M 8AH (GB) et al.		
(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.		
(54) Title: 4'-SUBSTITUTED-9-DEOXY-9A-AZA-9A-HOMOERYTHROMYCIN A DERIVATIVES		
 (1)		
(57) Abstract The invention relates to compounds of formula (1) and to pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds of formula (1) are antibacterial agents that may be used to treat various bacterial and protozoa infections. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing the compounds of formula (1) and to methods of treating bacterial protozoa infections by administering the compounds of formula (1). The invention also relates to methods of preparing the compounds of formula (1) and to intermediates useful in such preparation.		

214
218

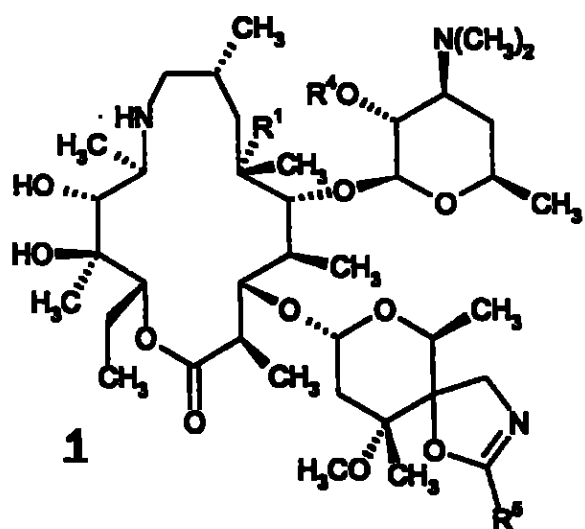
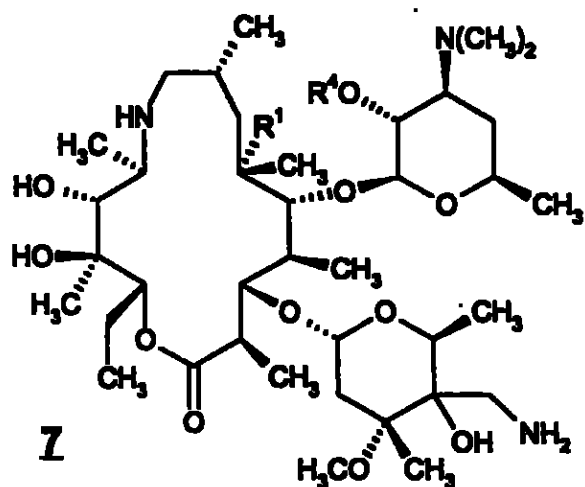
5

Schema 3



5

Schema 3 continued



5 Mice are allotted to cages (10 per cage) upon their arrival, and allowed to acclimate for a minimum of 48 hours before being used. Animals are inoculated with 0.5 ml of a 3×10^8 CFU/ml bacterial suspension (*P. multocida* strain 59A006) intraperitoneally. Each experiment has at least 3 non-medicated control groups including one infected with 0.1X challenge dose and two infected with 1X challenge dose; a 10X challenge dose group may also be used. Generally, all mice in a given
10 study can be challenged within 30-60 minutes, especially if a repeating syringe (such as a Cornwall® syringe) is used to administer the challenge. Thirty minutes after challenging has begun, the first compound treatment is given. It may be necessary for a second person to begin compound dosing if all of the animals have not been challenged at the end of 30 minutes. The routes of administration are subcutaneous or oral doses. Subcutaneous doses are administered into the loose skin in the back of the neck whereas oral doses are given by means of a feeding needle. In
15 both cases, a volume of 0.2 ml is used per mouse. Compounds are administered 30 minutes, 4 hours, and 24 hours after challenge. A control compound of known efficacy administered by the same route is included in each test. Animals are observed daily, and the number of survivors in each group is recorded. The *P. multocida* model monitoring continues for 96 hours (four days) post
20 challenge.

The PD_{50} is a calculated dose at which the compound tested protects 50% of a group of mice from mortality due to the bacterial infection which would be lethal in the absence of drug treatment.

The compounds of formula 1, and the pharmaceutically acceptable salts thereof (hereinafter
25 "the active compounds"), may be administered through oral, parenteral, topical, or rectal routes in the treatment of bacterial and protozoa infections. In general, these compounds are most desirably administered in dosages ranging from about 0.2 mg per kg body weight per day (mg/kg/day) to about 200 mg/kg/day in single or divided doses (i.e., from 1 to 4 doses per day), although variations will necessarily occur depending upon the species, weight and condition of the subject being treated
30 and the particular route of administration chosen. However, a dosage level that is in the range of about 4 mg/kg/day to about 50 mg/kg/day is most desirably employed. Variations may nevertheless occur depending upon the species of mammal, fish or bird being treated and its individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels
35 below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The active compounds may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by the routes previously indicated, and such administration may be

5 carried out in single or multiple doses. More particularly, the active compounds may be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid
10 diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the active compounds are present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed
15 along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates; together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar
20 type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active compound may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol,
25 glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of an active compound in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are
30 suitable for intraarticular, intramuscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

Additionally, it is also possible to administer the active compounds of the present invention topically and this may be done by way of creams, jellies, gels, pastes, patches, ointments and the
35 like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

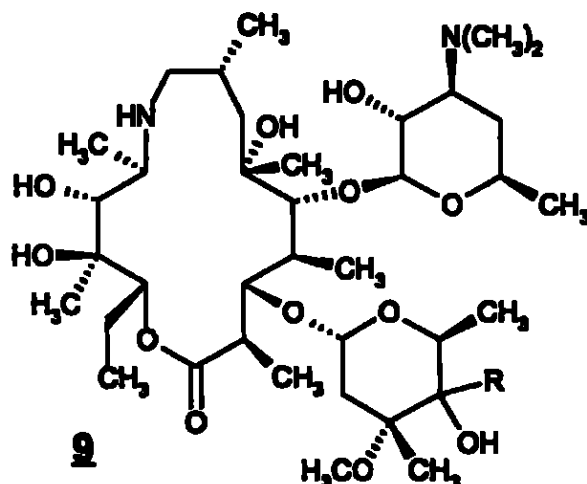
For administration to animals other than humans, such as cattle or domestic animals, the active compounds may be administered in the feed of the animals or orally as a drench composition.

The active compounds may also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles and multilamellar vesicles. Liposomes

219
223

- 5 or solid. Further purification on a silica gel column (2% MeOH/CHCl₃, 0.2% NH₄OH) afforded the final product.

Examples 33-68 below describe the preparation of compounds having the general structure of formula 9 below wherein R is as defined in the examples.



10

Example 33

- To a solution of the compound of formula 4 wherein R⁴ is H (0.059 g, 0.08 mmol) in THF (2 mL) at 0 °C was added allylmagnesium bromide in Et₂O (1.0 M, 0.5 mL). After 2 hours at 0°C, stirring was continued at room temperature for 12 hours. The reaction was diluted with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (10 mL) and EtOAc (20 mL). After separation, the aqueous layer was washed with EtOAc (2 x 15 mL). The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (20 mL) and brine (25 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography with MeOH:CH₂Cl₂:NH₄OH (8:93:1 to 10:90:1) afforded 0.011 g (18% yield) of the compound of formula 9 wherein R is allyl; MS: 776 (TS).

20

Example 34

- To a solution of the compound of formula 4 wherein R⁴ is H (0.059 g, 0.08 mmol) in DME (3 mL) at 0 °C was added vinylmagnesium bromide in THF (1.0 M, 0.66 mL). After stirring at 0 °C for 1 hour and at room temperature for 1 hour, the reaction mixture was diluted with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (10 mL) and EtOAc (10 mL). After separation, the aqueous layer was washed with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (15 mL) and brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography with

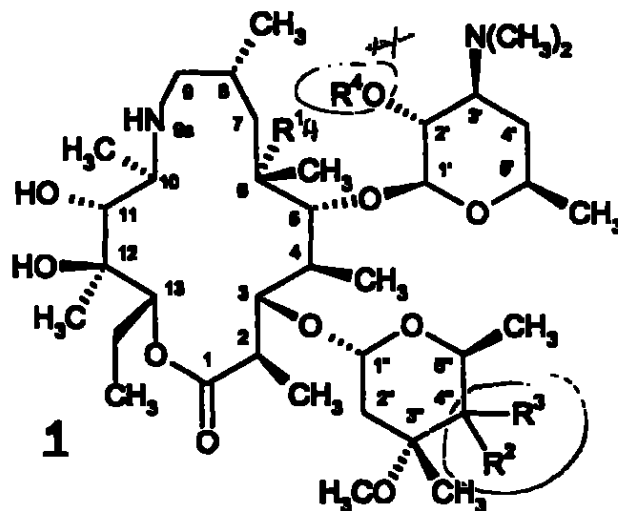
25

220
224

5

CLAIMS

1. A compound of the formula

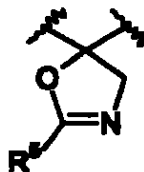


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

10

 R^1 is H, hydroxy or methoxy; R^2 is hydroxy;

R^3 is C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, cyano, $-CH_2S(O)_nR^4$ wherein n is an integer ranging from 0 to 2, $-CH_2OR^5$, $-CH_2N(OR^5)R^6$, $-CH_2NR^5R^6$, $-(CH_2)_m(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, or $-(CH_2)_m(5-10 \text{ membered heteroaryl})$, wherein m is an integer ranging from 0 to 4, and wherein the

15 foregoing R^3 groups are optionally substituted by 1 to 3 R^{10} groups;or R^2 and R^3 are taken together to form an oxazolidine ring as shown below R^4 is H, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^{10}$ or a hydroxy protecting group;

R^5 is $-SR^6$, $-(CH_2)_nC(O)R^6$ wherein n is 0 or 1, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, $-(CH_2)_m(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, or $-(CH_2)_m(5-10 \text{ membered heteroaryl})$, wherein m is an integer ranging from 0 to 4, and wherein the foregoing R^5 groups are optionally substituted by 1 to 3 R^{10} groups;

20 each R^6 and R^7 is independently H, hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-(CH_2)_m(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, or $-(CH_2)_m(5-10 \text{ membered heteroaryl})$, wherein m is an integer ranging from 0 to 4;

- 5 each R^2 is independently H, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, $-(CH_2)_q CR^{11}R^{12}(CH_2)_r NR^{13}R^{14}$ wherein q and r are each independently an integer ranging from 0 to 3 except q and r are not both 0, $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ aryl), or $-(CH_2)_m$ (5-10 membered heteroaryl), wherein m is an integer ranging from 0 to 4, and wherein the foregoing R^2 groups, except H, are optionally substituted by 1 to 3 R^{16} groups;
- 10 or where R^2 is as $-CH_2NR^aR^b$, R^{16} and R^b may be taken together to form a 4-10 membered monocyclic or polycyclic saturated ring or a 5-10 membered heteroaryl ring, wherein said saturated and heteroaryl rings optionally include 1 or 2 heteroatoms selected from O, S and -N(R^c)-, in addition to the nitrogen to which R^{16} and R^b are attached, said saturated ring optionally includes 1 or 2 carbon-carbon double or triple bonds, and said saturated and heteroaryl rings are
- 15 optionally substituted by 1 to 3 R^{16} groups;
- each R^a and R^b is independently H or C_1-C_6 alkyl;
- each R^{11} , R^{12} , R^{13} and R^{14} is independently selected from H, C_1-C_{10} alkyl, $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ aryl), and $-(CH_2)_m$ (5-10 membered heteroaryl), wherein m is an integer ranging from 0 to 4, and wherein the foregoing R^{11} , R^{12} , R^{13} and R^{14} groups, except H, are optionally substituted by 1 to 3
- 20 R^{16} groups;
- or R^{11} and R^{12} are taken together to form $-(CH_2)_p$ wherein p is an integer ranging from 0 to 3 such that a 4-7 membered saturated ring is formed that optionally includes 1 or 2 carbon-carbon double or triple bonds;
- or R^{13} and R^{14} are taken together to form a 4-10 membered monocyclic or polycyclic
- 25 saturated ring or a 5-10 membered heteroaryl ring, wherein said saturated and heteroaryl rings optionally include 1 or 2 heteroatoms selected from O, S and -N(R^c)-, in addition to the nitrogen to which R^{13} and R^{14} are attached, said saturated ring optionally includes 1 or 2 carbon-carbon double or triple bonds, and said saturated and heteroaryl rings are optionally substituted by 1 to 3 R^{16} groups;
- 30 R^{16} is H, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, or C_2-C_{10} alkynyl, wherein the foregoing R^{16} groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo and $-OR^d$;
- each R^d is independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, azido, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)OR^{17}$, $-NR^eC(O)R^f$, $-C(O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ aryl), and $-(CH_2)_m$ (5-10 membered heteroaryl), wherein m
- 35 is an integer ranging from 0 to 4, and wherein said aryl and heteroaryl substituents are optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, azido, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)OR^{17}$, $-NR^eC(O)R^f$, $-C(O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, and C_1-C_6 alkoxy;
- each R^{17} is independently selected from H, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl,

- 5 $-(CH_2)_m(C_1-C_{10} \text{ aryl})$, and $-(CH_2)_m(5-10 \text{ membered heteroaryl})$, wherein m is an integer ranging from 0 to 4;
- with the proviso that R^5 is not H where R^5 is $-CH_2S(O)_nR^6$.
2. The compound of claim 1 wherein R^6 is H, acetyl, or benzyloxycarbonyl.
3. The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, R^3 is $-CH_2NR^{10}R^8$ or
- 10 $-CH_2SR^8$.
4. The compound of claim 3 wherein R^3 is $-CH_2NR^{10}R^8$ and R^{10} and R^8 are independently selected from H, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, and C_2-C_{10} alkynyl, wherein the foregoing R^{10} and R^8 groups, except H, are optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, halo and C_1-C_6 alkoxy.
- 15 5. The compound of claim 4 wherein R^{10} and R^8 are each independently selected from H, methyl, ethyl, allyl, n-butyl, isobutyl, 2-methoxyethyl, cyclopentyl, 3-methoxypropyl, 3-ethoxypropyl, n-propyl, isopropyl, 2-hydroxyethyl, cyclopropyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-propynyl, sec-butyl, tert-butyl, and n-hexyl.
6. The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, R^3 is $-CH_2NHR^8$, and
- 20 R^8 is $-(CH_2)_m(C_1-C_{10} \text{ aryl})$ wherein m is an integer ranging from 0 to 4.
7. The compound of claim 6 wherein R^8 is phenyl or benzyl.
8. The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, R^3 is $-CH_2NR^{10}R^8$, and R^{10} and R^8 are taken together to form a 4-10 membered saturated ring.
9. The compound of claim 8 wherein R^{10} and R^8 are taken together to form a piperidino,
- 25 trimethylenelmino, or morpholino ring.
10. The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, R^3 is $-CH_2NR^{10}R^8$, and R^{10} and R^8 are taken together to form a 5-10 membered heteroaryl ring optionally substituted by 1 or 2 C_1-C_6 alkyl groups.
11. The compound of claim 10 wherein R^{10} and R^8 are taken together to form a
- 30 pyrrolidino, triazolyl, or imidazolyl ring wherein said heteroaryl groups are optionally substituted by 1 or 2 methyl groups.
12. The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, R^3 is $-CH_2SR^8$, and R^8 is selected from C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, and C_2-C_{10} alkynyl, wherein said R^8 groups are optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, halo and C_1-C_6
- 35 alkoxy.
13. The compound of claim 12 wherein R^8 is methyl, ethyl, or 2-hydroxyethyl.
14. The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, and R^3 is selected from C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, and C_2-C_{10} alkynyl, wherein said R^8 groups are optionally

- 5 substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, $-C(O)R^{17}$, $-NR^aR^b$, halo, cyano, azido, 5-10 membered heteroaryl, and C_1-C_6 alkoxy.

- 15 The compound of claim 14 wherein R^3 is methyl, ethyl, vinyl, ethynyl, 1-methyl-1-propenyl, 3-methoxy-1-propynyl, 3-dimethylamino-1-propynyl, 2-pyridylethynyl, 1-propynyl, 3-hydroxy-1-propynyl, 3-hydroxy-1-propenyl, 3-hydroxypropyl, 3-methoxy-1-propenyl, 3-methoxypropyl, 1-propynyl, n-butyl, ethyl, propyl, 2-hydroxyethyl, azidomethyl, formylmethyl, 6-cyano-1-pentynyl, 3-dimethylamino-1-propenyl, or 3-dimethylaminopropyl.

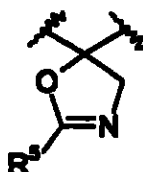
- 16 The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, and R^3 is $-(CH_2)_m$ (5-10 membered heteroaryl) wherein m is an integer ranging from 0 to 4.

- 17 The compound of claim 16 wherein R^3 is 2-thienyl, 2-pyridyl, 1-methyl-2-imidazolyl, 2-furyl, or 1-methyl-2-pyrrolyl.

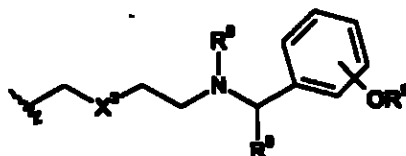
- 18 The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, and R^3 is $-(CH_2)_m$ (C_6-C_{10} aryl) wherein m is an integer ranging from 0 to 4.

- 19 The compound of claim 18 wherein R^3 is phenyl.

- 20 The compound of claim 2 wherein R^2 and R^3 are taken together to form an oxazoly ring as shown below



- 21 The compound of claim 2 wherein R^3 is selected from the following:



- 25 wherein X^a is O, S or $-N(R^{16})$, R^a and R^b are as defined in claim 1, and the $-OR^b$ group may be attached at any available carbon on the phenyl group.

- 22 A pharmaceutical composition for the treatment of a bacterial infection or a protozoa infection in a mammal, fish, or bird which comprises a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 23 A method of treating a bacterial infection or a protozoa infection in a mammal, fish, or bird which comprises administering to said mammal, fish or bird a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.

- 24 A method of preparing a compound of the formula

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Carlos R. Olarte
Apoderado
PFIZER PRODUCTS INC.

Oficio N° 5567

REFERENCIA	Radicación	01 287
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	008

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 287, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

- El resumen y el capítulo descriptivo de la invención en los folios 194 y 130 a 187 respectivamente.
- Las cláusulas 1 a 22 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y que se encuentran en los folios 188 a 193.
- El primer examen de forma de la solicitud realizado a la solicitud de oficio No. 936 que se encuentra en el folio 201.
- La copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Estados Unidos US60/178.481 de 27/01/2000 en los folios 84 a 129, junto con su traducción correspondiente en los folios 14 a 83.
- La respuesta al primer examen de forma, allegada mediante memorial de fecha 23/07/2001, que se encuentra en los folios 204 a 212.
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente que se encuentra en los folios 214 y 215.

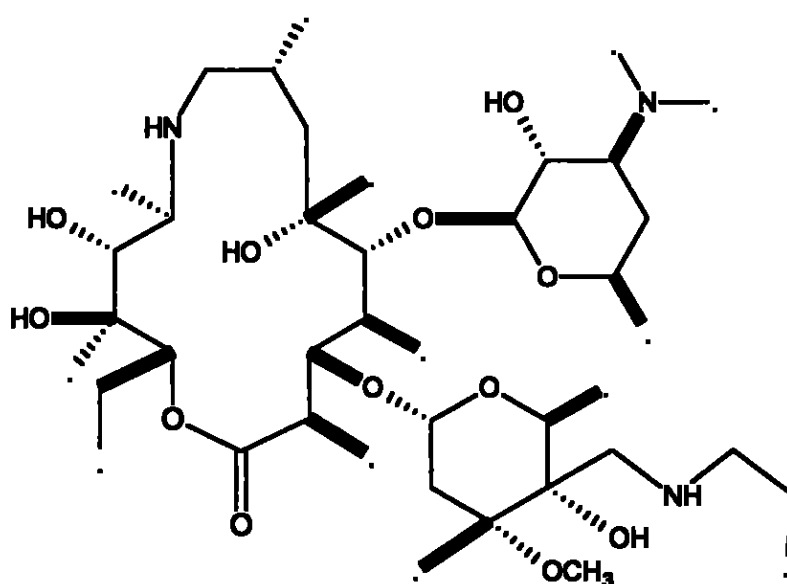
2. OBJETO DE LA INVENCION

La solicitud hace referencia a ***"Compuestos antibióticos de azalida"***

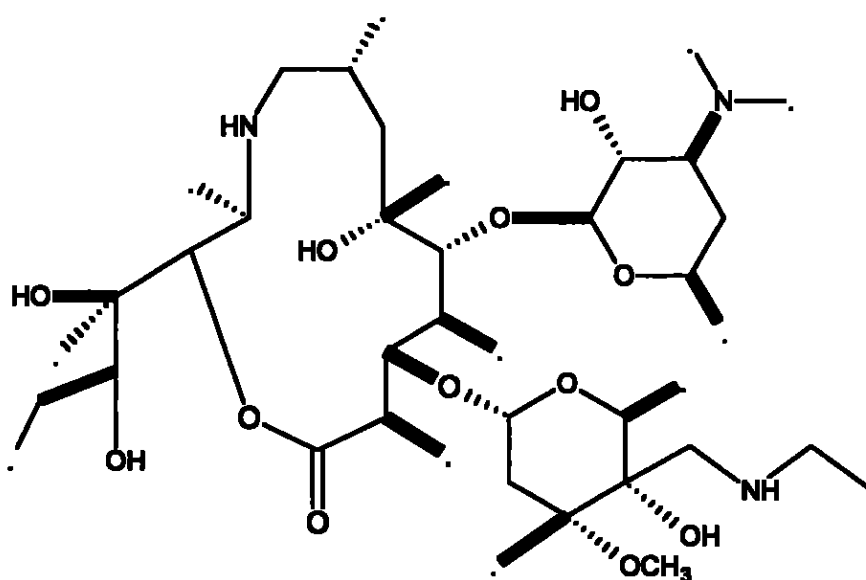
- **Reivindicación 1:**

Se reivindica una composición que comprende:

a) el compuesto de fórmula (I):



Y el compuesto de fórmula (II):



En una proporción desde aproximadamente $90\% \pm 4\%$ a aproximadamente $10\% \pm 4\%$ respectivamente.

b) agua; y

c) uno o más ácidos presentes a una concentración total desde aproximadamente 0,2 mmol a aproximadamente 1,0 mmol/ml de la composición.

• Reivindicación 2:

Se reivindica un método para obtener la composición de la reivindicación 1, que comprende la etapa de calentar hasta una temperatura desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C una mezcla que comprende:

a) el compuesto de fórmula (I),

b) agua; y

c) uno o más ácidos presentes en una cantidad que varía desde

aproximadamente 0,2mmol a aproximadamente 1,0mmol/ml de la mezcla; y el pH de la mezcla varía desde aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0.

• **Reivindicaciones 3 y 4:**

Se reivindica un método para tratar una infección bacteriana o protozoaria en un mamífero, tal es el caso de la enfermedad respiratoria bovina, enfermedad respiratoria porcina, neumonía, coccidiosis, anaplasmosis y queratitis infecciosa, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la reivindicación 1.

• **Reivindicaciones 5 a 13, 18, 19 y 20:**

Se reivindica una composición que comprende:

a) Una primera mezcla de:

- i) el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II), en una proporción desde aproximadamente 90% $\pm$ 4% a aproximadamente 10% $\pm$ 4%, respectivamente;
 - ii) agua; y
 - iii) uno o más ácidos presentes a una concentración total desde aproximadamente 0,2 mmol a aproximadamente 1,0mmol/ml de la primera mezcla, dentro de los que se encuentran el ácido acético, ácido bencensulfónico, ácido cítrico (0,02mmol a aproximadamente 0,3mmol/ml de la composición), ácido bromhídrico, ácido clorhídrico (presente en cantidad suficiente para lograr un pH entre 5 y 6), ácido D- y L-láctico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido D- y L-tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido atípico, ácido aspártico, ácido canforsulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, entre otros...
- b) uno o más codisolventes miscibles en agua, presentes en una cantidad desde aproximadamente 250 a aproximadamente 750mg/ml de la composición, que se selecciona del grupo formado por: etanol, isopropanol, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol butil éter, dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol dibutil éter, polietilenglicol-300, polietilenglicol-400, propilenglicol (en una cantidad desde aproximadamente 450 a 550 mg/ml de la composición), glicerina, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, glicerol formal, entre otros...

En particular se reclama la composición definida en la cláusula 5, en la cual la concentración de la primera mezcla en la composición varía desde aproximadamente 50mg/ml a 110mg/ml, preferiblemente entre 90mg/ml a 110mg/ml. Y que tiene la siguiente composición:

Ácido cítrico 0,02mmol a 0,3mmol/ml de la composición.

Ácido clorhídrico en una cantidad suficiente para alcanzar un pH entre 5 y 6

Propilenglicol 450 a 550 mg/ml de la composición

Monotioglicerol 4 a 6 mg/ml de la composición

• **Reivindicaciones 14 a 17:**

Se reclama la composición definida en la cláusula 5 que además comprende un agente antioxidante en una cantidad desde 0,01 a 10 mg/ml de la composición, que se selecciona del grupo: bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido L-ascórbico, ácido eritórbico, acetilcisteína, cisteamina, monotioglicerol (4mg/ml a 6mg/ml de la composición), ácido tioglicólico, ácido tioláctico, tiourea, ditiotreititol, ditiioeritreitol,

glutation, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, entre otros...

• **Reivindicación 21:**

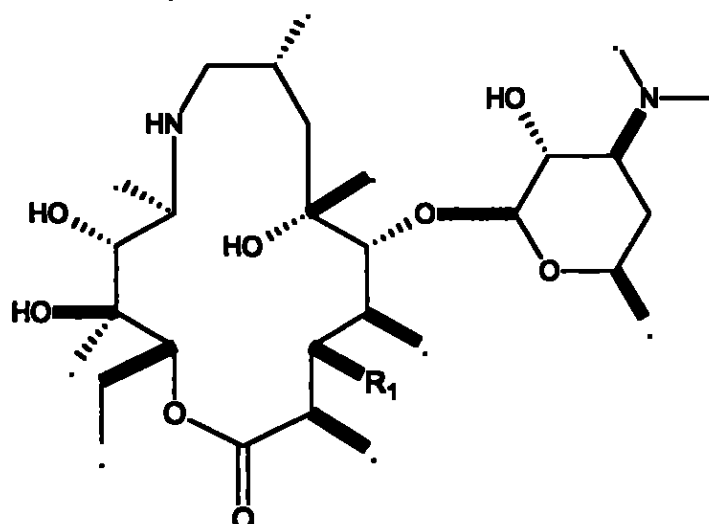
Se reivindica un método para obtener la composición descrita en la cláusula 5 que comprende la etapa de calentar hasta una temperatura desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C una mezcla que comprende:

- a) el compuesto de fórmula (I)
- b) agua; y
- c) uno o más ácidos en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,2mmol a aproximadamente 1,0mmol/ml de la mezcla;

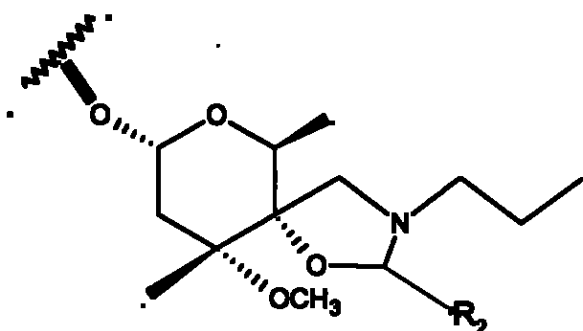
y uno o más codisolventes miscibles en agua se añaden antes, durante o después de la etapa de calentamiento, en una cantidad desde aproximadamente 250 a aproximadamente 750mg/ml de la composición.

• **Reivindicación 22:**

Se reclama un compuesto de fórmula:



O su sal farmacéuticamente aceptable, en la cual R_1 es OH ó



Y en la cual R_2 es H o CH_3 .

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/7048 de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

- El artículo 28 de la Decisión 486 contempla que: *"La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla."*

La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;

c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;

e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes".

- El artículo 30 de la Decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Con respecto a una de las cualidades y características inventivas de la formulación reivindicada, esta Dependencia se permite requerir al interesado para que facilite el desarrollo del examen de patentabilidad de la invención, allegando los estudios técnicos comparados que permitan hacer más evidente el salto cualitativo en la regla técnica, derivado de la inhibición de cepas multiresistentes a macrólidos y a los resultados inesperados obtenidos cuando se administran concomitantemente los derivados de azalida de fórmulas (I) y (II). En particular se recomienda hacer énfasis en las cepas control utilizadas o a la formulación control utilizada, porque los ensayos allegados no son claros a la hora de evidenciar el salto cualitativo con respecto a la regla técnica y de presentar los resultados obtenidos cuando se administra la composición de la invención y las composiciones convencionales de macrólidos a los grupos control y a las cepas multiresistentes.

El anterior requerimiento se efectúa con el ánimo de conocer de manera suficiente el aporte que se está haciendo a la terapéutica y en particular a los tratamientos convencionales con composiciones que contienen derivados de eritromicina – azalidas –; teniendo en cuenta que en el aparte descriptivo se afirma que uno de los objetivos de la invención es emplear una nueva metodología para establecer modificaciones químicas que conduzcan a compuestos capaces de evitar unos mecanismo concretos de resistencia a antibióticos macrocíclicos tipo azalida.

4. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD:

El artículo 20 en su literal (d) contempla: *"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".*

Las cláusulas 3 y 4 que reivindican un método para el tratamiento de una infección bacteriana o protozoaria en un mamífero - tal es el caso de la enfermedad respiratoria bovina, la enfermedad respiratoria porcina, neumonía, coccidiosis, anaplasmosis y queratinitis infecciosa -, mediante la administración de una composición que comprende: el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II) en una proporción desde aproximadamente 90% $\pm$ 4% a aproximadamente 10% $\pm$ 4% respectivamente; agua, y uno o más ácidos presentes a una concentración total desde aproximadamente 0,2 mmol a aproximadamente 1,0 mmol/ml de la composición, se encuentra contemplado dentro de las excepciones a la patentabilidad, desarrolladas en el artículo 20 de la norma Andina, por lo cual se recomienda al interesado eliminar las cláusulas del capítulo reivindicatorio, a fin de dar continuidad al estudio de fondo.

5. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 27.01.2000-, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9856802	"4''-substituted-9-deoxo-9A-aza-9A-homoerythromycin a derivatives"	17/12/1998

Anterioridad D1 en los folios 217 a 227.

6. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"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"*

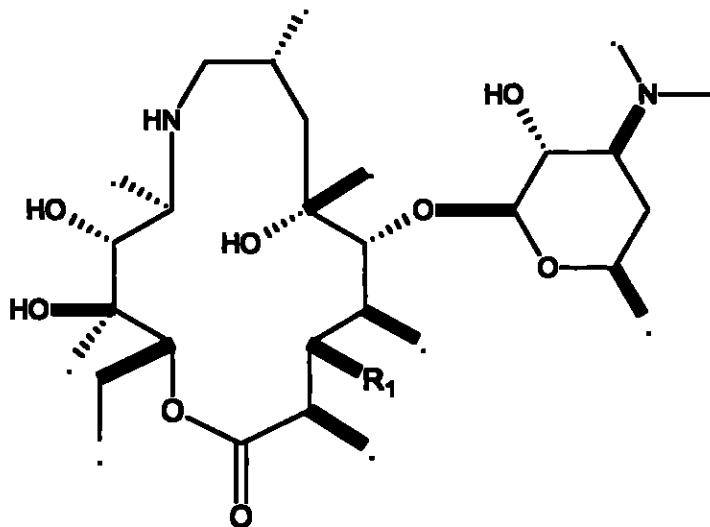
En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

6.1 Evaluación de NOVEDAD:

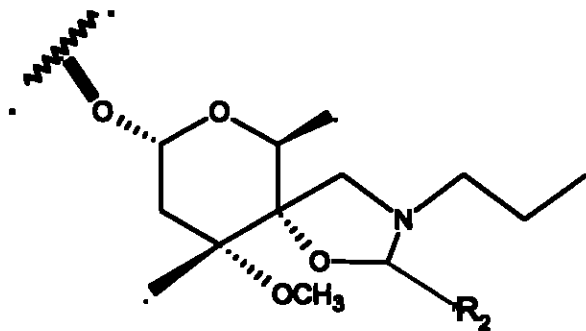
El artículo 16 de la decisión 486 dispone *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica."*

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."

Teniendo en cuenta que la cláusula 22 reclama un compuesto de fórmula:

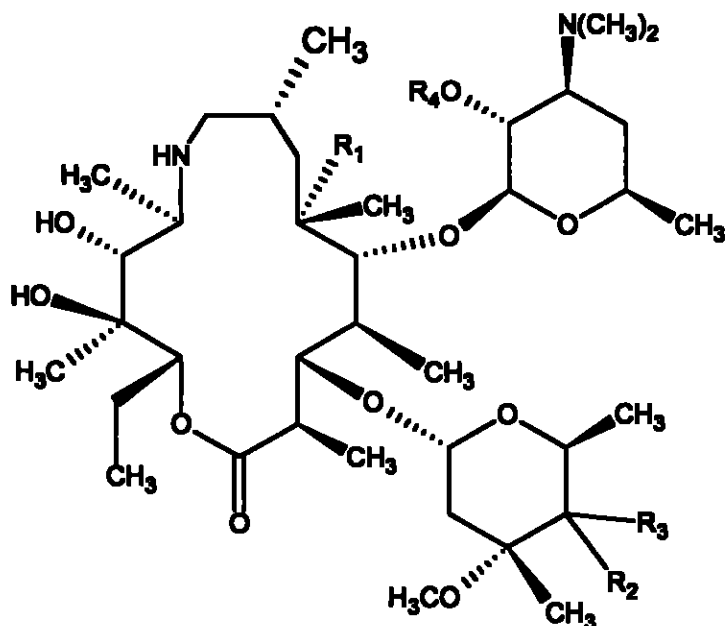


O su sal farmacéuticamente aceptable, en la cual R_1 es OH ó



En la cual R_2 es H o CH_3 .

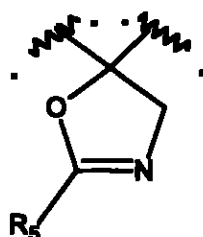
Y que la anterioridad D1 comprende compuestos de fórmula:



Para la cual:

R_1 es H

R_2 y R_3 forman juntos el radical del anillo de oxazol tal como se señala a continuación:



R₄ es H
R₅ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono

En consecuencia, por tratarse de compuestos ampliamente conocidos en el estado de la técnica e idénticos a los revelados por la anterioridad en mención, se recomienda al interesado tomar las acciones necesarias para subsanar la objeción de novedad en atención a la materia contemplada en la anterioridad D1.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9856802	22	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 el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001

Doris Elena Polo Córdoba
Jefe de la División de Nuevas Creaciones [E]

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 25 MAYO 2006¹

CONCEPTO TÉCNICO Número 0813	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
---------------------------------	-------------------------------------