



No. 05-022425- -00004-0000

Fecha: 2007-09-10 16:19:20 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTLIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 538 PETICION Folios: 3

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

División de Nuevas Creaciones

E. S. D.

REF. SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

Trámite: PCT - CAPÍTULO II - FASE NACIONAL

Invención: DERIVADOS DE LA QUINOLIN-PROPI-PIPERIDINA Y SU
UTILIZACION COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS

Expediente: 05-22425

Solicitante: AVENTIS PHARMA S.A.

Asunto: SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, portador de la tarjeta profesional número 73.583 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderado de AVENTIS PHARMA S.A. y en cumplimiento de la exigencia del Artículo 44 de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina, comedidamente y estando dentro del término de seis (6) meses previsto para el efecto, por medio del presente memorial acudo a la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio con el fin de **SOLICITAR SE PROCEDA A LA REALIZACIÓN DEL EXAMEN DE PATENTABILIDAD** correspondiente a la solicitud de patente de invención PCT, en fase nacional, que se tramita bajo el expediente No. 05-22425 y cuyo objeto se denomina "DERIVADOS DE LA QUINOLIN-PROPI-PIPERIDINA Y SU UTILIZACION COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS", la cual fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 574 del 30 de Marzo de 2007, con Número de Publicación 1.177.

De conformidad con la Resolución 36155 de Diciembre 28 de 2006 de la Superintendencia de Industria y Comercio, adjunto a la presente solicitud allego al expediente el Recibo Oficial de Pago de Tasas No. 07- 72400 de fecha 10 -SEPT de 2007, por valor de **DOSCIENTOS DOS MIL PESOS (\$202.000) M/CTE.**

De la señora Jefe de la División de Nuevas Creaciones,


MAURICIO PATIÑO BONNET

C.C. 11.342.699 de Zipaquirá

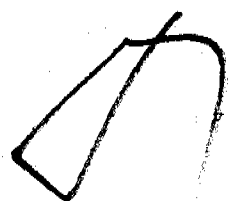
T.P. 73583 del C.S. de la J.

N/Ref: 56761

deixa de 15 Refrão

2.930.616
7P # 2698

Indalino



CCoa:

Cabinet Hirsch³
36761
2002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-021425-00004-0000

Fecha: 2007-09-10
Pla. 11-021425-00004-0000
Aut. 038-11-021425-00004-0000

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 72,400
FECHA : SEPTIEMBRE 10 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
PRIETO GUTIERREZ CARRIZO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55246615	10/09/2007	396,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	202,000.00
		TOTAL :	\$ 202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-22425

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **574** DE

FECHA **30 DE MARZO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **03 DE JULIO DE 2007**

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

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 avril 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/25227 A2

(51) Classification internationale des brevets:

C07D 401/00

(71) Déposant: AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/02541

(72) Inventeurs: **MALLERON, Jean-Luc**; 2 allée Renoir, F-91460 Marcoussis (FR). **TABART, Michel**; 3 rue Paul Langevin, F-91290 La Norville (FR). **CARRY, Jean-Christophe**; 5 rue de Savoie, F-94100 Saint Maur (FR). **EVERS, Michel**; 8 rue Robert Schumann, F-94510 La Queue En Brie (FR). **EL AHMAD, Youssef**; 11 avenue de Verdun, F-94000 Creteil (FR). **MIGNANI, Serge**; 14 avenue de Robinson, F-92290 Chatenay Malabry (FR). **VIVIANI, Fabrice**; 46 rue Jules Fossier, F-95380 Louvres (FR).

(22) Date de dépôt international:

14 septembre 2000 (14.09.2000)

(25) Langue de dépôt:

français

(26) Langue de publication:

français

(30) Données relatives à la priorité:

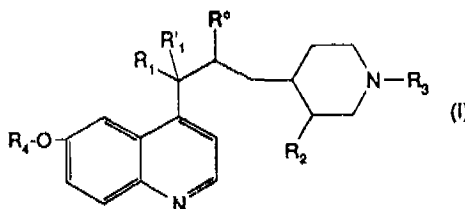
99/11679

17 septembre 1999 (17.09.1999) FR

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PIPERIDINE QUINOLYL PROPYL DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: DERIVES DE LA QUINOLYL PROPYL. PIPERIDINE, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract: The invention concerns piperidine quinolyl propyl derivatives of general formula (I) wherein : R₁ is H or halogen, or OH, R'₁ is H, or may represent halogen when R₁ is also halogen, and R° is H, or R₁ and R° together form a bond and R'₁ is H, R₂ is a carboxy, carboxymethyl or carboxy-2-ethyl radical, and R₃ is C₁-C₆ alkyl substituted with 1 to 3 substituents selected among OH, halogen, =O, COOH, alkoxy, carbonyl, alkoxy, alkylthio or among a phenyl, phenylthio or phenylalkylthio radical which can themselves bear 1 to 4 substituents [selected among halogen, OH, alkyl, alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, COOH, alkoxy, carbonyl, CN, acetamido or NH₂] or among cycloalkyl, cycloalkylthio (3 to 7 members), or among aromatic heterocyclyl or heterocyclylthio (5 to 6 members) comprising 1 to 4 heteroatoms selected among N, O or S and optionally substituted themselves [with halogen, OH, alkyl, alkoxy, CF₃, OCF₃, =O, COOH, alkoxy, carbonyl, CN or NH₂], R₃ is propargyl substituted with phenyl which can itself bear 1 to 3 substituents [selected among halogen, OH, alkyl, alkoxy, CF₃, OCF₃, COOH, alkoxy, carbonyl, CN or NH₂], or substituted with a cycloalkyl radical comprising 3 to 7 members or substituted with aromatic heterocycle (5 to 6 members) comprising 1 to 4 heteroatoms selected among N, O or S and optionally substituted itself [with halogen, OH, alkyl, alkoxy, CF₃, OCF₃, =O, COOH, alkoxy, carbonyl, CN or NH₂], or R₃ represents cinnamyl or 4-phenylbuten-3-yl, or R₂ is -CH₂OH, alkoxy, carbonyl, alkoxy, carbonylmethyl or alkoxy, carbonyl-2-ethyl and R₃ is C₁-C₆ alkyl substituted with phenylthio which can itself bear 1 to 3 substituents [selected among halogen, OH, alkyl, alkoxy, CF₃, OCF₃, COOH, alkoxy, carbonyl, CN or NH₂], with cycloalkylthio comprising 3 to 7 members, or with aromatic heterocyclylthio (5 to 6 members) comprising 1 to 4 heteroatoms selected among N, S or O and optionally substituted itself [with halogen, OH, alkyl, alkoxy, CF₃, OCF₃, =O, COOH, alkoxy, carbonyl, CN or NH₂] or R₃ is propargyl substituted with phenyl which can itself bear 1 to 3 substituents [selected among halogen, OH, alkyl, alkoxy, CF₃, OCF₃, COOH, alkoxy, carbonyl, CN or NH₂], or substituted with cycloalkyl comprising 3 to 7 members or substituted with an aromatic heterocyclyl with 5 to 6 members comprising 1 to 4 heteroatoms selected among N, O or S and optionally substituted itself [with halogen, OH, alkyl, alkoxy, CF₃, OCF₃, =O, COOH, alkoxy, carbonyl, CN or NH₂], and R₄ is C₁-C₆ alkyl, (C₃-C₇) alkenyl-CH₂- or alkynyl-CH₂.

[Suite sur la page suivante]

le soufre et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano ou amino], ou R₃ représente cinnamyle ou 4-phénylbutèn-3-yle, ou bien

5 R₂ représente un radical hydroxyméthyle, alcoyloxy-carbonyl, alcoyloxy-carbonylméthyle ou alcoyloxy-carbonyl-2-éthyle (dont les parties alcoyle contiennent 1 à 6C) et

R₃ représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par un radical phénylthio pouvant lui-même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano ou amino], par un radical cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou par un radical hétérocyclylthio aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano ou amino] ou R₃ représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui-même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano ou amino], ou substitué par un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons ou substitué par un radical hétérocyclyle aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano ou amino],

25 et R₄ représente un radical alcoyle (contenant 1 à 6 atomes de carbone), alcényl-CH₂- ou alcynyl-CH₂- dont les parties alcényle ou alcynyle contiennent 2 à 6 atomes de carbone,

étant entendu que les radicaux et portions alcoyle sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent, sauf mention spéciale, 1 à 4 atomes de carbone,

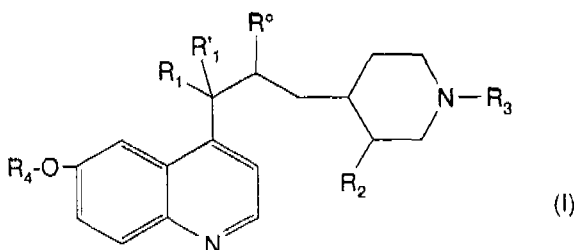
sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

30 2- Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce que

R₁ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical hydroxy,

REVENDICATIONS

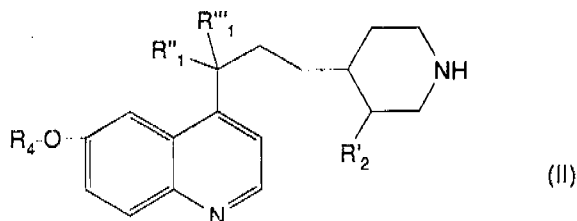
- 1 - Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



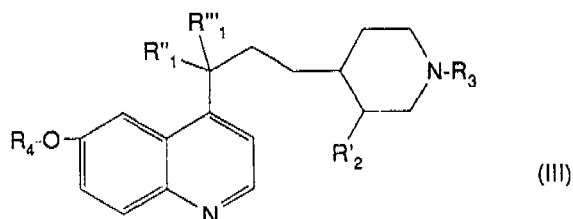
dans laquelle :

- 5 R_1 est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical hydroxy,
 R'_1 est un atome d'hydrogène, ou peut représenter halogène lorsque R_1 est également un atome d'halogène, et
 R° est un atome d'hydrogène, ou bien
- R_1 et R° forment ensemble une liaison et
- 10 R'_1 est un atome d'hydrogène,
- R_2 représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou ^{Solcitud: 11,11-dioximéthyl} carboxy-2 éthyle, et
 R_3 représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi hydroxy, halogène, oxo, carboxy, alcoyloxy, alcoylthio ou parmi un radical phényle, phénylthio ou phénylcoylthio
- 15 pouvant eux-même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy, alcoylthio ou parmi un radical phényle, phénylthio ou phénylcoylthio]
- 20 R_3 représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy, alcoylthio ou parmi un radical phényle, phénylthio ou phénylcoylthio]
- 25 R_3 représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy, alcoylthio ou parmi un radical phényle, phénylthio ou phénylcoylthio]

- 4- Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétique, ainsi que ses sels.
- 5- Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique, sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.
- 6- Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique, sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.
- 7- Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique, sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.
- 8- Un procédé de préparation de dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense la chaîne R_3 définie dans la revendication 1, sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



dans laquelle R_4 est défini comme dans la revendication 1, R''_1 et R'''_1 représentent des atomes d'hydrogène ou forment ensemble un radical oxo et R'_2 représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou carboxy-2 éthyle protégés, ou un radical alcoyloxycarbonyl, alcoyloxycarbonylméthyle ou alcoyloxycarbonyl-2-éthyle, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



pour lequel R''_1 , R'''_1 , R'_2 et R_4 sont définis comme ci-dessus et R_3 est défini comme dans la revendication 1,

puis élimine le cas échéant le radical protecteur d'acide,

5 ou bien, le cas échéant réduit le radical oxo représenté par R''_1 et R'''_1 en un alcool pour lequel R_1 représente hydroxy puis éventuellement effectue l'halogénéation si l'on veut obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R_1 est un atome d'halogène, et éventuellement effectue la déhydrohalogénéation du dérivé halogéné correspondant, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R_1 et R^o forment ensemble une liaison, ou bien met en oeuvre la dihalogénéation du produit de formule générale (III) pour lequel R''_1 et R'''_1 forment ensemble un radical oxo pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R_1 et R'_1 sont des atomes d'halogène,

10 et/ou le cas échéant réduit l'acide protégé sous forme d'un radical R'_2 en position -3 de la pipéridine, en un radical hydroxyméthyle et éventuellement transforme en un radical carboxyméthyle ou carboxy-2 éthyle selon les méthodes habituelles,

15 puis éventuellement élimine le radical protecteur d'acide et/ou sépare, le cas échéant, les diastéréoisomères et éventuellement transforme le produit obtenu en un sel.

20 9 - Un procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la condensation de la chaîne R_3 sur la pipéridine s'effectue par action d'un dérivé de formule générale :



25 dans laquelle R_3 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyl, un radical trifluorométhylsulfonyl ou p.toluènesulfonyl.

209

- 10 - Un procédé selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que lorsque R_3 représente propargyle substitué par phényle, cycloalcoyle ou hétérocyclyle, la réaction s'effectue de préférence par condensation d'un halogénure de propargyle, puis substitution de la chaîne par un radical phényle, cycloalcoyle ou hétérocyclyle.
- 11 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon la revendication 1, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
23 mai 2002 (23.05.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/40474 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 409/14, 401/06,
401/14, 417/14, A61K 31/47, A61P 31/04

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/03559

(22) Date de dépôt international :
14 novembre 2001 (14.11.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/14738 15 novembre 2000 (15.11.2000) FR

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR).

(72) Inventeurs: BACQUÉ, Eric; 123 allée de la Clairière, F-91190 GIF SUR YVETTE (FR). CARRY, Jean-Christophe; 41 rue du Dauphiné, F-94100 SAINT MAUR DES FOSSÉS (FR). EL-AHMAD, Youssef; 11 avenue de Verdun, F-94000 CRETEIL (FR). EVERS, Michel; 8 rue Robert Schumann, F-94510 LA QUEUE EN

BRIE (FR). HUBERT, Philippe; 22 rue Georges Gaume, F-94700 MAISONS-ALFORT (FR). MALLERON, Jean-Luc; 2 allée Renoir, F-91460 MARCOUSSIS (FR). MIGNANI, Serge; 14 avenue de Robinson, F-92290 CHATENAY-MALABRY (FR). PANTEL, Guy; 12 rue Jean-Baptiste Clément, F-94510 LA QUEUE EN BRIE (FR). TABART, Michel; 3 rue Paul Langevin, F-91290 LA NORVILLE (FR). VIVIANI, Fabrice; 46 rue Jules Fossier, F-95380 LOUVRES (FR).

(74) Mandataire : LOBJOIS, Françoise; AVENTIS PHARMA S.A., Direction Brevets, 20 avenue Raymond Aron, F-92165 ANTONY CEDEX (FR).

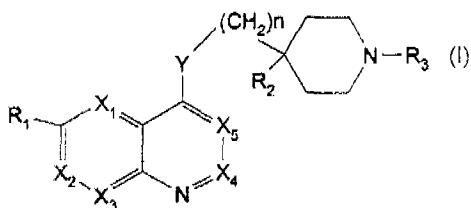
(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: HETEROCYCLYLALKYL PIPERIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : DERIVES HETEROCYCLYLALCOYL PIPERIDINE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract: The invention concerns heterocyclylalkyl piperidine derivatives of general formula (I), wherein X_1, X_2, X_3, X_4 and X_5 are $>C-R'_1$ to $>C-R'_5$ or one at most represents N; R_2 is COOH, alkyloxycarbonyl, cycloalkyloxycarbonyl, CN, -CONRaRb or R_2 is CH_2OH , alkyl substituted or R_2 is $-CF_2-Rc$, $-C(CH_3)_2-Rc$, $-CO-Rc$, $-CHOH-Rc$, $-C(cycloalkyl)-Rc$ or $-CH=CH-Rc$; R_3 is phenyl, heterocyclyl, alk- R^o ; Y represents $>CH-Rc$ or a difluoromethylene, carbonyl, hydroxyiminomethylene, alkyloxyiminomethylene, cycloalkyloxyiminomethylene radical, or a cycloalkylene-1,1 radical;

and $n = 0$ to 4 provided that the radicals or phenyl or heterocyclyl portions mentioned above can optionally be substituted, in the enantiomeric or diastereoisomeric forms or mixtures thereof, and/or as the case may be in their syn or anti form or mixture thereof and their salts.

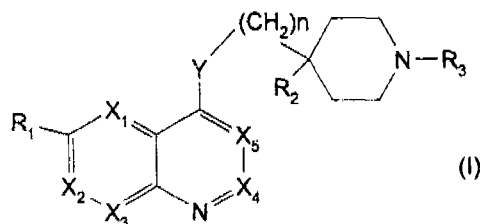
(57) Abrégé : Dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (I) pour lesquels: X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 sont $>C-R'_1$ à $>C-R'_5$ ou bien l'un au plus représente N, R_2 est COOH, alcoyloxycarbonyl, cycloalcoyloxycarbonyl, CN, -CONRaRb ou R_2 est CH_2OH , alcoyle substitué ou R_2 est $-CF_2-Rc$, $-C(CH_3)_2-Rc$, $-CO-Rc$, $-CHOH-Rc$, $-C(cycloalcoyle)-Rc$ ou $-CH=CH-Rc$, R_3 est phényle, hétérocyclyle, alk- R^o , Y représente $>CH-Rc$ ou un radical difluorométhylène, carbonyle, hydroxyiminométhylène, alcoyloxyiminométhylène, cycloalcoyloxyiminométhylène, ou un radical cycloalcoylène-1,1, et $n = 0$ à 4 étant entendu que les radicaux ou portions phényle ou hétérocyclyle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués, sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous leur forme syn ou anti ou leur mélange ainsi que leurs sels.



WO 02/40474 A2

REVENDICATIONS

1- Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale :



pour lequel :

X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 représentent respectivement $>C-R'_1$ à $>C-R'_5$, ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,

$R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4, R'_5$, sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, phénylthio, hétérocyclyle ou hétérocyclylthio aromatique mono ou bicyclique, hydroxy, alcoyloxy, trifluorométhoxy, alcoylthio, trifluorométhylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cyano, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CONRaRb (pour lequel Ra et Rb peuvent représenter hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyl), ou représentent un radical méthylène substitué par fluoro, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CONRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme précédemment, ou représentent phénoxy, hétérocycliloxy, benzyloxy, hétérocyclylméthoxy, ou bien R_1 peut également représenter difluorométhoxy, ou un radical de structure $-C_mF_{2m+1}$, $-SC_mF_{2m+1}$ ou $-OC_mF_{2m+1}$ pour lesquels m est un entier de 1 à 6 ou bien R'_5 peut également représenter trifluoracétyle,

R_2 représente carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, cyano, -CONRaRb (pour lequel Ra et Rb représentent respectivement hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, ou l'un de Ra

ou Rb représente hydroxy, alcoyloxy, cycloalcoyloxy, ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou R₂ représente hydroxyméthyle, alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone substitué par carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, cyano ou -CONRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, ou R₂ représente un radical de structure -CF₂-Rc, -C(CH₃)₂-Rc, -CO-Rc, -CHOH-Rc, -C(cycloalcoyle)-Rc, ou -CH=CH-Rc pour lequel Rc est carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, ou -CONRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus,

R₃ représente un radical phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, alk-R^o, pour lequel alk est un radical alcoyle et R^o, représente hydrogène, halogène, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyle, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylsulfinyle, cycloalcoylsulfonyle, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle)₂, acyle, cycloalcoylcarbonyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, -N-(phényle)₂, phénylcoyloxy, phénylcoylthio, phénylcoylsulfinyle, phénylcoylsulfonyle, phénylcoylamino, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylcoyl amino, benzoyle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, hétérocycliloxy, hétérocyclylthio, hétérocyclylsulfinyle, hétérocyclylsulfonyle, hétérocyclylamino, N-alcoyl N-hétérocyclyl amino, N-cycloalcoyl N-hétérocyclyl amino, hétérocyclylcarbonyle, hétérocyclylalcoyloxy, hétérocyclylalcoylthio, hétérocyclylalcoylsulfinyle, hétérocyclylalcoylsulfonyle, hétérocyclylalcoylamino, N-alcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, (les parties hétérocyclyle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), carboxy, alcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus dans la définition de R₂, ou bien R^o, représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, phénylcoyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylcoyle dont la partie hétérocyclyle est aromatique mono ou bicyclique, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylsulfinylalcoyle, phénylsulfonylalcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétérocycliloxyalcoyle,

213

hétérocyclylthioalcoyle, hétérocyclylsulfinylalcoyle, hétérocyclylsulfonylalcoyle, hétérocyclylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, hétérocyclylthio, hétérocyclylsulfinyle, hétérocyclylsulfonyl, (les parties hétérocyclyle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyl, et pour lequel R^b et R^c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R^o, représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, hétérocyclylalcoyle, hétérocycliloxyalcoyle, hétérocyclylthioalcoyle, hétérocyclylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, (les parties hétérocyclyle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), ou bien R^o, représente un radical -CF₂-phényle ou -CF₂-hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique,

Y représente un radical >CH-Re pour lequel Re est hydrogène, fluoro, hydroxy, alcoyloxy, cycloalcoyloxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cycloalcoyloxy-carbonyl, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-avant pour R₂ ou représentent l'un un atome d'hydrogène et l'autre un radical alcoyloxy-carbonyl, acyle, cycloalcoyl-carbonyl, benzoyl ou hétérocyclyl-carbonyl dont la partie hétérocyclyle est aromatique mono ou bicyclique, ou bien Y représente un radical difluorométhylène, carbonyl, hydroxyiminométhylène, alcoyloxyiminométhylène, cycloalcoyloxyiminométhylène, ou un radical cycloalcoylène-1,1 contenant 3 à 6 atomes de carbone, et

n est un nombre entier de 0 à 4

étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyl ou hétérocyclyle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, halogénoalcoyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano, alcoylamino, -NRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, phényle, hydroxyalcoyle, alcoylthioalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alcoylsulfonylalcoyle,

étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,

714

sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous leur forme syn ou anti ou leur mélange ainsi que leurs sels.

2- Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 représentent respectivement $>C-R'_1$ à $>C-R'_5$, ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,

R_1 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , R'_5 , sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyloxy

R_2 représente carboxy, alcoyloxy-carbonyl, $-CONRaRb$ (pour lequel Ra représente un atome d'hydrogène et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy) ou R_2 représente hydroxyméthyle, alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone substitué par carboxy, alcoyloxy-carbonyl,

R_3 représente un radical $alk-R^\circ_3$ pour lequel alk est un radical alcoyle et R°_3 représente hydrogène, cycloalcoyle, cycloalcoylthio, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylamino, hétérocycliloxy, hétérocyclylthio ou bien R°_3 représente $-CR'b=CR'c-R'a$ pour lequel $R'a$ représente phényle, et pour lequel $R'b$ et $R'c$ représentent hydrogène,

Y représente un radical $>CH-Re$ pour lequel Re est hydrogène, fluoro ou hydroxy,

n est un nombre entier de 2 à 3

étant entendu que les radicaux ou portions phényle ou hétérocyclyle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 halogènes, et étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,

sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous leur forme syn ou anti ou leur mélange ainsi que leurs sels.

3- Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thiën-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-4-carboxylique, ainsi que ses sels.

215
215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
MAURICIO PATIÑO BONNET
Apoderado

ASUNTO	Radicación	05-022425
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	Nº 1 5 5 7 2
	Folios	016

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/FR2003/002687
Fecha de Presentación Internal. 10 de Septiembre de 2003

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 58 a 132 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 133 a 143 como se radicó inicialmente
- 1.3. Prioridad: Folios: 1
11 de Septiembre de 2002, FR, 02/11213

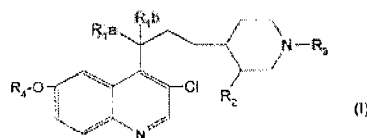
2. Análisis de la Prioridad

- La fecha de prioridad del 11 de Septiembre de 2002 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **"DERIVADOS DE LA QUINOLIL-PROPIL-PIPERIDINA Y SU UTILIZACIÓN COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS"** Folio 1.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en compuestos de fórmula I:



216
216

Reivindicación 1-8, 18-23: Derivado de quinolil-propil-piperidina
Reivindicación 9-14: Un procedimiento de preparación
Reivindicación 15-16: Con carácter de medicamentos
Reivindicación 17: Composiciones farmacéuticas

El problema planteado en esta solicitud es obtener compuestos derivados de quinolil-propil-piperidina útiles como agentes antimicrobianos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula I, sus composiciones farmacéuticas y su proceso de preparación.

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** C07D 401/06, A61K 31/4709, C07D 409/14, C07D 211/60

4. De la solicitud de Patente

- 4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)
- El solicitante no presenta eventuales datos de actividad biológica de los compuestos.
- 4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)
- Las reivindicaciones 15 a 16 se refieren a los compuestos en su preámbulo a “con carácter de medicamentos”, sin encontrarse caracterizados por sus elementos constitutivos esenciales.
 - Las reivindicaciones 9 a 14 referentes a proceso de preparación no se encuentran de forma clara en cuanto a sus etapas y se utilizan términos que pueden generar ambigüedad como por ejemplo “se protege transitoriamente” (Ver reivindicación 10)

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 11 de Septiembre de 2002
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: **11/09/2002** se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

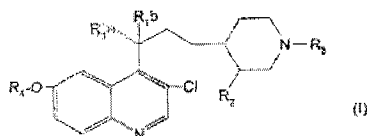
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 01/25227	“Piperidine quinolyl propyl derivatives, preparation method and compositions containing same”	12/04/2001
D2	WO 02/40474	“Heterocyclalkyl piperidine derivatives, their preparation and compositions containing same”	23/05/2002

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

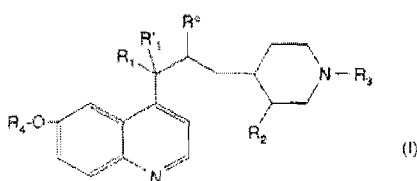
7.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Estructura química

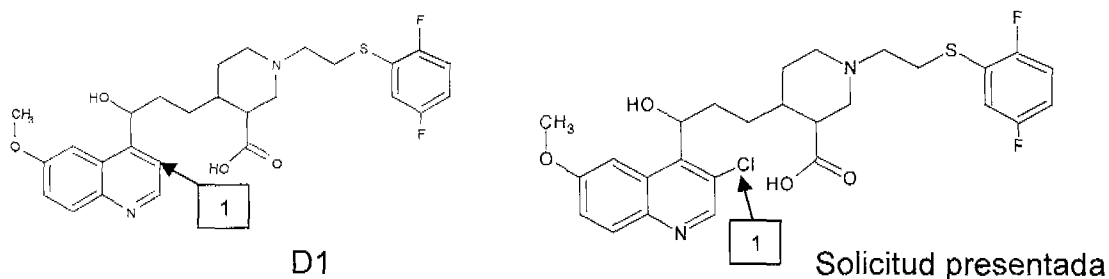
La reivindicación 1 se refiere a un derivado de **quinolil-propil-piperidin** caracterizado porque el mismo responde a la fórmula general (I):



D1 es el estado de la técnica más cercano pues enseña compuestos **quinolil-propil-piperidin** de fórmula general (I) (Ver resumen- reivindicación 1, página 298-299.):



Al realizar los reemplazos se encuentra entre otros el siguiente compuesto con su respectiva comparación con la solicitud presentada:

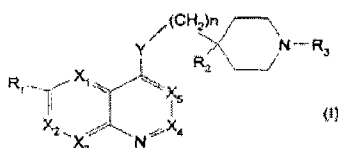


La diferencia de la solicitud presentada con **D1** es la presencia de cloro en la posición 3 del anillo quinolinil (Ver 1).

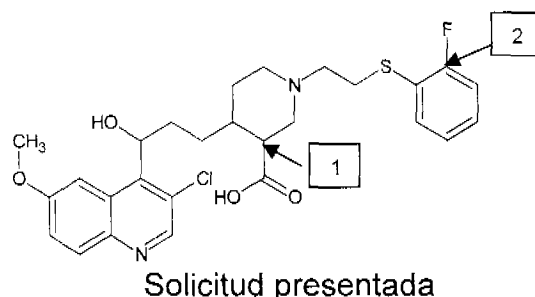
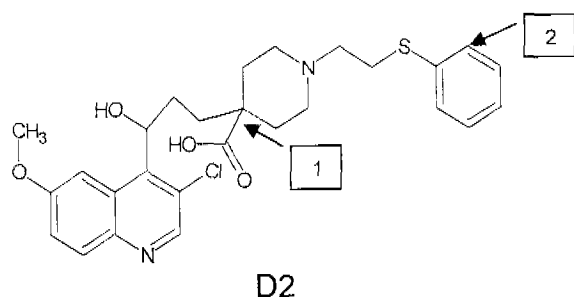
Las demás diferencias en los sustituyentes frente a **D1** y que encuentran en la solicitud presentada son:

- **R⁴** al referirse al radical alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono entre otros, puede encontrarse sustituido además por cicloalquilo o cicloalquilalquilo.
- El radical **R_{1a}** puede ser además amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxiamino, alcoxi-amino o alquil-alcoxi-amino o **R_{1a}** y **R_{1b}** forman un grupo oxo.

D2 enseña previamente derivados de piperidina heterociclilalquilo con fórmula I: (Ver resumen, reivindicación 1, páginas 355-360)



Donde al reemplazar **X₅** por **C-R'₅** y donde **R'₅** es halógeno se obtiene la sustitución de cloro en la posición 3 de anillo quinolil y se obtienen los siguientes compuestos:



La diferencia de **D2** con la solicitud presentada es la posición del radical carboxilo (**Ver 1**) en el anillo de piperidina y las sustituciones en el grupo fenilo (**Ver 2**).

El documento **D2** ya sugería la sustitución de un halógeno como cloro en la posición 3 del anillo quinolil.

Las sustituciones realizadas no parecen conceder un efecto técnico e inesperado frente a los compuestos previamente divulgados, considerándose por lo tanto compuestos alternos.

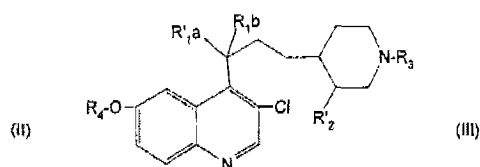
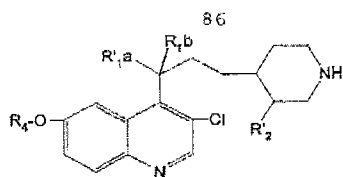
El solicitante varía los diferentes sustituyentes encontrados en el campo de la química orgánica en compuestos cuyo grupo farmacofórico, ya se encontraba previamente divulgado en el estado de la técnica.

El problema técnico objetivo de la solicitud presentada el cual es obtener compuestos útiles como "**antimicrobianos**" queda resuelto comparativamente con lo previamente divulgado en el estado de la técnica, pues sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en los compuestos divulgados en **D1** y **D2**, utilizando cloro en la posición 3 del anillo quinolil, de manera que éste lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear habilidad inventiva.

Por lo tanto la solicitud presentada referente a compuestos y sus composiciones farmacéuticas carecen de nivel inventivo.

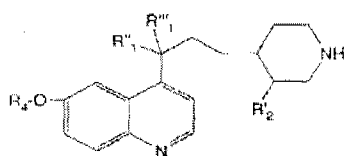
Proceso de preparación:

La reivindicación 9 se refiere al procedimiento de preparación del derivado quinolil-propil-piperidina, caracterizado porque **se condensa la cadena R_3 definida en la reivindicación 1 sobre el derivado de quinolil-propil-piperidina** de fórmula general (II) para obtener un compuesto de fórmula general (III)

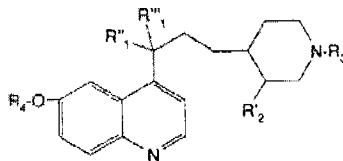


El radical R'_2 es reducido a hidroximetilo y eventualmente se transforma a un radical carboximetilo.

D1 enseña previamente un procedimiento de preparación (Ver página 301, reivindicación 8, caracterizado porque **se condensa la cadena R_3 definida en la reivindicación 1 sobre el derivado de quinolil-propil-piperidina** de fórmula general (II) para obtener un compuesto de fórmula general (III)



(II)



(III)

El radical R'_2 es reducido a hidroximetilo y eventualmente se transforma a un radical carboximetilo. (Ver reivindicación 8, página 302, líneas 15-16-D1)

La diferencia de la solicitud presentada con D1 es la presencia de un halógeno como cloro en la estructura química.

El proceso de preparación **sería fácilmente resuelto por el experto en la materia de acuerdo a** lo previamente divulgado en el estado de la técnica, con base en D1, utilizando las mismas reacciones con el fin de obtener las sustituciones de R_3 en el anillo de piperidina, de manera que este lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear habilidad Inventiva.

El proceso de preparación de la reivindicación 9, aplica reacciones previamente divulgadas, careciendo por lo tanto de nivel inventivo.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01/25227	1-23 (Parcialmente)	Nivel Inventivo
D2	WO 02/40474	1-23 (Parcialmente)	Nivel Inventivo

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 60 días contados a partir de la fecha de 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 quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
 Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 05 DIC. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 03239	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------	---