

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

14A
145
147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-126877- -00001-0000

Fecha: 2007-08-23 15:10:43 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE/IIII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 06.126.877

Solicitud del examen de patentabilidad correspondiente a la Patente PCT
Entrada en Fase Nacional, para:

"CRISTAL ESTABLE DE COMPUESTO 4-OXOQUINOLINA"

Solicitante: JAPAN TOBACCO INC.

SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

(CAPITULO I)

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante, atentamente me permito solicitar a Ud. que se realice el examen de patentabilidad de la invención arriba citada, para lo cual anexo el comprobante de pago No. 07- 67.702 de Agosto 22 de 2007, correspondiente a la tasa establecida para dicha solicitud.

En consecuencia, atentamente solicito a Ud. se anexe este memorial junto con el comprobante de pago al expediente correspondiente a esta solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, y se continúe con su tramitación.

Señor Jefe,

Margarita Castellanos
Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70.819 del C. S. J.
Calle 94 A No. 7 A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono (PBX): 610 7420

23 AGO 2007
Bogotá,
MCA/gcb/P1421

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 67,702
FECHA : AGOSTO 22 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-126877- -00001-0000

Fecha: 2007-08-23 15:10:43 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 538 PETICION Folios: 2

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	66409606	22/08/2007	9,365,000.00
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	66409607	22/08/2007	3,566,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	404,000.00
TOTAL :			\$ 404,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-126877

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 577 DE

FECHA 29 DE JUNIO DE 2007 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 27 DE SEPTIEMBRE 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

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 564 210 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:

17.08.2005 Bulletin 2005/33

(21) Application number: **03811532.5**(22) Date of filing: **20.11.2003**

(51) Int Cl.7: **C07D 215/56**, C07D 401/06,
C07D 409/06, C07D 417/06,
C07D 471/04, A61K 31/47,
A61K 31/4709, A61K 31/5377,
A61K 31/4375, A61P 31/12,
A61P 31/18, A61P 43/00

(86) International application number:
PCT/JP2003/014773

(87) International publication number:
WO 2004/046115 (03.06.2004 Gazette 2004/23)

(84) Designated Contracting States:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR

Designated Extension States:

AL LT LV MK

(30) Priority: 20.11.2002 JP 2002336843

11.03.2003 JP 2003065807

16.05.2003 JP 2003139616

(71) Applicant: Japan Tobacco Inc.
Tokyo 105-8422 (JP)

(72) Inventors:

- SATOH, Motohide, Japan Tobacco Inc.
Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 (JP)
- KAWAKAMI, Hiroshi, Japan Tobacco Inc.
Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 (JP)
- ITOH, Yoshiharu, Japan Tobacco Inc.
Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 (JP)

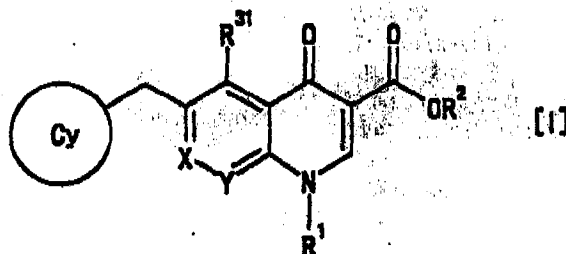
- SHINKAI, Hisashi, Japan Tobacco Inc.
Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 (JP)
- MOTOMURA, Takahisa, Japan Tobacco Inc.
Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 (JP)
- ARAMAKI, Hisateru, Japan Tobacco Inc.
Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 (JP)
- MATSUZAKI, Yuji, Japan Tobacco Inc.
Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 (JP)
- WATANABE, Wataru, Japan Tobacco Inc.
Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 (JP)
- WAMAKI, Shulchi, Japan Tobacco Inc.
Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 (JP)

(74) Representative:

von Kreisler, Alek, Dipl.-Chem. et al
Delchmannhaus am Dom,
Postfach 10 22 41
50462 Köln (DE)

(54) **4-OXOQUINOLINE COMPOUNDS AND UTILIZATION THEREOF AS HIV INTEGRASE INHIBITORS**

(57) An anti-HIV agent containing, as an active ingredient, a 4-oxoquinoline compound represented by the following formula [I]



wherein each symbol is as defined in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound

EP 1 564 210 A1

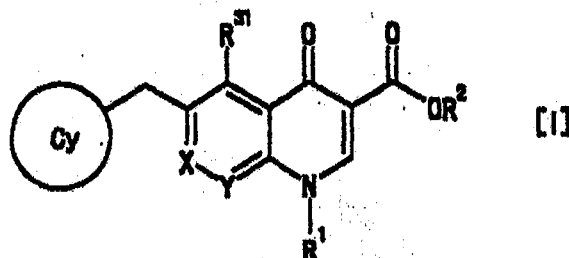
744
D1
150

<400> 4

agtgaattag cccitgtca 20

Claims

1. An anti-HIV agent comprising a 4-oxoquinoline compound represented by the following formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient: ✓



wherein

ring Cy is a C₃₋₁₀ carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the following group A or a heterocyclic group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the following group A

wherein the heterocyclic group is a saturated or unsaturated ring containing, besides carbon atom (s), at least one heteroatom selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom; group A is a group consisting of cyano group, phenyl group, nitro group, halogen atom, C₁₋₄ alkyl group, halo C₁₋₄ alkyl group, halo C₁₋₄ alkoxy group, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -NR^{a1}R^{a2}, -CONR^{a1}R^{a2}, -SO₂NR^{a1}R^{a2}, -COR^{a3}, -NR^{a1}COR^{a3}, -SO₂R^{a3}, -NR^{a1}SO₂R^{a3}, -COOR^{a1} and -NR^{a2}COOR^{a3}

wherein R^{a1} and R^{a2} are the same or different and each is hydrogen atom, C₁₋₄ alkyl group or benzyl group and R^{a3} is C₁₋₄ alkyl group;

R¹ is a substituent selected from the following group B or a C₁₋₁₀ alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen atom and the following group B

wherein group B is a group consisting of C₃₋₁₀ carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, -OR^{a4}, -SR^{a4}, -NR^{a4}R^{a5}, -CONR^{a4}R^{a5}, -SO₂NR^{a4}R^{a5}, -COR^{a6}, -NR^{a4}COR^{a6}, -SO₂R^{a6}, -NR^{a4}SO₂R^{a6}, -COOR^{a4} and -NR^{a5}COOR^{a6}

wherein R^{a4} and R^{a5} are the same or different and each is hydrogen atom, C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₁₀ carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, and R^{a6} is C₁₋₄ alkyl group, C₃₋₁₀ carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A;

R² is a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group;

R³¹ is a hydrogen atom, a cyano group, a hydroxy group, an amino group, a nitro group, a halogen atom, a C₁₋₄ alkyl group, a C₁₋₄ alkoxy group, a C₁₋₄ alkylsulfanyl group, a halo C₁₋₄ alkyl group or a halo C₁₋₄ alkoxy group;

X is a C-R³² or a nitrogen atom; and

Y is a C-R³³ or a nitrogen atom

wherein R³² and R³³ are the same or different and each is hydrogen atom, cyano group, nitro group, halogen atom, C₃₋₁₀ carbon ring group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A, heterocyclic group (as defined above) optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group A or, C₁₋₁₀ alkyl group optionally substituted by

Id (Example 4-18),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-7-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-19),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-7-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-20),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-21),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2-cyclohexyl-1-(hydroxymethyl)ethyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-22),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-3-methylbutyl)-7-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-23),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-8-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-24),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-3-methylbutyl)-8-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-25),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-8-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-26),
 6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-27),
 6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-28),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)propyl]-7-methylsulfanyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-29),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-30),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-31),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-32),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-33),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-34),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-7-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-35),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-7-ethoxy-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-36),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-[2,2-dimethyl-1-(hydroxymethyl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-37),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-38),
 6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-((1S,2S)-1-hydroxymethyl-2-methylbutyl)-7-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-39),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-7-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-40),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-8-ethoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-41),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-42),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-7-ethoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-43),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-cyclohexyl-2-hydroxyethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-44),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-8-ethoxy-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-45),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-46),
 (S)-6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[1-(hydroxymethyl)butyl]-8-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (Example 4-47)

153

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado:
MARGARITA CASTELLANOS

ASUNTO: Radicación No. 06 12 6877
Trámite 011
Evento 378
Actuación 430
Oficio
Folios **0 8 8 2 0**

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 comunica:

Documentos estudiados:

Descripción: Folios 67 a 136 como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones: Folios 137 a 138 modificadas en fase nacional.
Prioridad: JP 2004-150979 (20/05/2004)

Objeto de la Invención

Título de la invención: "CRISTAL ESTABLE DE 4-OXOQUINOLINA", folio 1.

Problema Técnico Planteado: "Necesidad de una forma de cristal del compuesto A estable"

Solución: "Proporcionar un cristal de forma II y de forma III del compuesto A y una composición farmacéutica que lo contenga"

IPC: C07D 215/56; A61K 31/47; A61P 31/18

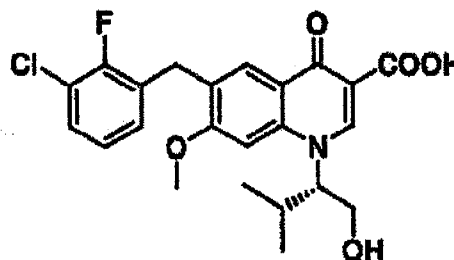
Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación 20.05.2004 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

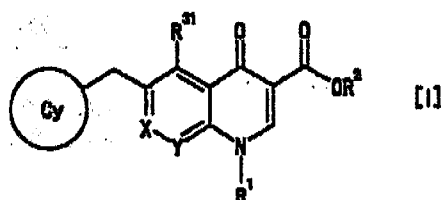
Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP1564210	4.oxoquinoline compounds and utilization thereof as HIV integrase inhibitors	03.06.2004
D2	Farmacia práctica Remington Ed. 17. Editorial Médica Panamericana. Cp.83. Preformulación	Polimorfismo (Páginas 2226-2231).	1990

Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)**Nivel Inventivo (Art18 D486)**

La nueva reivindicación 1 dice: "Un cristal (cristal de forma II) de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico caracterizado por que posee un modelo de difracción de polvo con rayos X que posee crestas de difracción característica en ángulos de difracción $2\theta^\circ$ de 6,56; 13,20; 19,86; 20,84; 21,22; 25,22° medido por difractómetro de polvo con rayos X." folio 137



D1 presenta compuesto derivados de 4-oxoquinolina (formula I) y su utilización como un inhibidor de integrasa de VIH. (Folio 149, p.1), en donde revela las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto I (Folio 150, p127, ln. 10-25); más específicamente este revela el compuesto de la presente solicitud (Folio 151, p.138, ln. 28-29)



La solicitud se diferencia de D1 en la forma del cristal y consecuentemente en el patrón de difracción de rayos X.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es obtener un cristal del compuesto A que sea superior en estabilidad física y químicas.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de un cristal del compuesto A que sea estable.

D2 revela que en la preformulación de composiciones farmacéuticas es un paso esencial la obtención e identificación de polimorfos del compuesto en cuestión. Así mismo revela que la variación del solvente de recristalización, velocidad de cristalización y de enfriamiento, la temperatura, agitación y presión entre otros conduce a la obtención diferentes formas cristalinas de una misma molécula con propiedades físicas y fisicoquímicas diferentes (p.138-145).

En ese orden de ideas, la presente solicitud reclama una estructura cristalina que el experto en la materia habría sido capaz de llegar a partir de los conocimientos revelados por D1 y D2, en tanto D1 ya presentaba procesos para la obtención del cristal. Por su lado, D2 revela que el cambio en ciertos factores fisicoquímicos durante el proceso conduciría a la obtención de un material cristalino con una estructura diferente; y la presente solicitud reclama un cristal de forma II y III del compuesto A que se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad de la sal del compuesto que ya había sido revelada por D1.

Al tener en cuenta los factores anteriores, no es posible reconocer el nivel inventivo para las formas cristalinas reclamadas a lo largo del capítulo reivindicatorio ya que el experto en la materia al considerar las enseñanzas y sugerencias de D2 habría modificado el proceso de recristalización considerado

en D1 para la obtención de nuevos cristales alternativos de la sal del compuesto de fórmula A.

Se concluye que la materia reclamada por la presente solicitud carece de nivel inventivo.

Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0128602	1-12	Nivel inventivo
D2	WO02100331	1-12	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
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
09 JUL 2010

CONCEPTO TECNICO NUMERO: 1533	EXAMINADOR TÉCNICO Código:202092
----------------------------------	-------------------------------------