

210
211

Clarke, Mod
COLOMBI/

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-099564-00004-0000

FECHA: 2008-11-10 14:50:47 Dep. 2020 NULCRACIONE
NO. 11 PATENTILYU Leg. 378 FASE NACIONAL
ACT. 55 PLICION Folios: 2

As. 3088/PCT.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref.: Expediente No. 07.099.564
Solicitud de Patente a nombre de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** con domicilio en Beerse, Bélgica, solicitante de la patente de la referencia, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial el recibo Nr. 08-86,268 de 4 de noviembre de 2008, por la suma de \$420.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228
Cod. 5376
/srr

212

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 86,268
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-099564-00004-0000

2008-11-04 14:50:47 - 2020 NUESTRAS RELACIONES
CALLE 33 PARQUE CENTRAL - 378 PASADISAJE NACIONAL
A-1 538 PLICACION Folios 2

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	95151114	31/10/2008	39,200,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
TOTAL :			\$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO.

3039/p

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**

De Souza et al.

(10) Pub. No.: US 2003/0216568 A1

(43) Pub. Date: Nov. 20, 2003

(54) **GENERATION TRIPLE-TARGETING,
CHIRAL, BROAD-SPECTRUM
ANTIMICROBIAL 7-SUBSTITUTED
PIPERIDINO-QUINOLONE CARBOXYLIC
ACID DERIVATIVES, THEIR
PREPARATION, COMPOSITIONS AND USE
AS MEDICAMENTS**

(75) **Inventors:** Noel John De Souza, Santa Cruz (IN);
Mahesh Vithalbhai Patel, Cidco (IN);
Prasad Keshav Deshpande,
Aurangpura (IN); Shiv Kumar
Agarwal, Cidco (IN); Kandepu
Sreenivas, Cidco (IN); Sheela
Chandrasekharan Nair, Cidco (IN);
Yati Chugh, Cidco (IN); Milind
Chintaman Shukla, Cidco (IN)

Correspondence Address:
LADAS & PARRY
26 WEST 61ST STREET
NEW YORK, NY 10023 (US)

(73) **Assignee: WOCKHARDT LIMITED**

(21) **Appl. No.: 10/318,367**

(22) **Filed: Dec. 12, 2002**

Related U.S. Application Data

(63) Continuation-in-part of application No. 10/128,996,
filed on Apr. 23, 2002.

(60) Provisional application No. 60/286,291, filed on Apr.
25, 2001. Provisional application No. 60/341,165,
filed on Dec. 13, 2001.

(30) **Foreign Application Priority Data**

Apr. 24, 2002 (WO)..... PCT/IN02/00111

Publication Classification

(51) Int. Cl.⁷ C07D 471/14

(52) U.S. Cl. 540/577; 544/346; 544/361;
546/23; 546/87

(57) **ABSTRACT**

This invention relates to new generation triple-targeting, chiral, broad-spectrum antimicrobial 7-substituted piperidino-quinolone carboxylic acid derivatives, to their optical isomers, diastereomers or enantiomers, as well as pharmaceutically acceptable salts, hydrates, prodrugs, polymorphs and pseudopolymorphs thereof, to their preparation, to their compositions and to their use.

216
218

BIOLOGICAL EXAMPLE 1

[0867]

In-Vitro Antimicrobial Tests

[0865] The comparative antimicrobial activity of representative compounds of the invention and reference compounds against various sensitive and resistant microorganisms is given in Tables 17 to 20. The test method was in accordance with the standard NCCLS protocol (Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that grow Aerobically, Approved Standards, M7-A5, Fifth Edition, January 2000).

[0866] The antibacterial activities (minimum inhibitory concentration: MIC, mcg/ml) were determined by using the two-fold serial agar dilution method recommended by NCCLS. The media used for preculture and main culture were Tryptic Soya broth (Difco) and Mueller Hinton medium (Difco), respectively. The Mueller Hinton agar was supplemented with 5% sheep blood for streptococci. Overnight cultures were diluted with buffered saline (pH 7.2) to the final cell density of 5×10^6 – 10^7 CFU/ml, and each bacterial suspension was applied with a replicator (Denley's multipoint inoculator, UK) onto a series of Mueller-Hinton agar plates containing antibacterial agents at various concentrations. Final inoculum was approximately 10^4 CFU/spot. The plates were incubated for 18 hrs at 37° C. The MIC was defined as the lowest concentration of an antibacterial agent that inhibits the development of visible microbial growth on agar. The results obtained are shown in tables 17 to 20.

TABLE 18

Compound No.	Activity Against Fluoroquinolone-Resistant Strains			
	MRSA	FQ ^a	Cipro ^a	Cipro ^a
	032	718	941	938
MICs (μg/ml)				
18	0.8	0.8	0.4	1.56
22	0.8	0.4	0.2	0.8
26	0.8	0.8	0.4	1.56
93	0.2	0.8	0.4	0.4
94	0.2	0.8	0.4	0.4
95	0.2	0.8	0.4	0.4
97	0.8	3.12	3.12	3.12
98	1.56	1.56	3.12	1.56
100	1.56	1.56	3.12	1.56
102	0.8	0.8	1.56	1.56
106	1.56	1.56	6.25	6.25
110	0.4	0.4	1.56	0.8
Levofloxacin	6.25	12.5	12.5	25.0
Moxifloxacin	3.12	3.12	6.25	6.25

TABLE 17

Compound No.	Activity Against Fluoroquinolone Sensitive Strains					
	MSSA	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. sanguis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
	ATCC 25923	ATCC 49619	ATCC 10556 ^a	ATCC 29212	ATCC 25922	ATCC 27853
MICs (μg/ml)						
1	0.05	0.2	—	—	0.05	—
17	0.4	1.56	—	—	0.4	—
18	0.05	0.05	0.1	0.1	0.2	6.25
22	0.05	0.05	0.1	0.1	0.2	6.25
26	0.05	0.1	0.1	0.1	0.2	6.25
30	0.05	0.1	—	—	0.05	—
46	0.05	0.1	—	—	0.1	—
48	1.56	>6.25	—	—	6.25	—
70	0.05	0.2	—	—	0.4	—
75	0.05	0.2	—	—	0.2	—
92	0.1	—	—	—	0.05	—
93	0.003	0.025	0.05	0.05	0.2	3.12
94	0.003	0.025	0.025	0.1	0.2	3.12
95	0.003	0.025	0.025	0.05	0.2	3.12
97	0.012	0.1	0.2	0.2	0.4	12.5
98	0.025	0.05	0.025	0.1	0.006	1.56
100	0.025	0.05	0.025	0.1	0.0012	3.12
102	0.025	0.025	0.025	0.05	0.025	3.12
106	0.025	0.1	0.1	0.2	0.05	6.25
110	0.025	0.025	0.05	0.05	0.025	1.56
114	0.05	0.05	—	—	0.05	—
120	0.1	0.8	—	—	0.8	—
131	0.8	—	—	—	1.56	—
133	0.025	0.2	—	—	0.4	—
145	0.025	0.4	—	—	1.56	—
147	<0.006	0.1	—	—	0.4	—
Levofloxacin	0.2	0.8	1.56	0.8	0.025	3.12
Moxifloxacin	0.05	0.2	0.4	0.2	0.05	6.25

^a*S. sanguis* 10556 belongs to the group of Viridans Streptococci. 3 other strains of the group *S. oralis* 900, *S. salivarius* 1062 and *S. mitis* 1303 provided similar MICs ranging from 0.025–0.40 μg/ml in comparison to the reference compounds which had MIC values ranging from 0.1–3.12.

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: 89118218.0

(22) Date of filing: 02.10.89

(51) Int. Cl.⁵ C07D 401/04 , C07D 471/04 ,
 A61K 31/47 , A61K 31/436 ,
 //(C07D401/04,215:00,207:00),
 (C07D471/04,221:00,221:00)

Claims for the following Contracting States: ES
 + GR

(50) Priority: 03.10.88 JP 349559/88

(54) Date of publication of application:
 11.04.90 Bulletin 90/15

(56) Designated Contracting States:
 AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

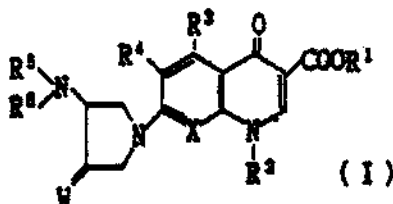
(71) Applicant: **SHIONOGI & CO., LTD.**
 1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku
 Osaka 541(JP)

(72) Inventor: **Nishitani, Yasuhiro**
 49-16, Aohadai
 Izumi-shi Osaka(JP)
 Inventor: **Nishino, Yutaka**
 5-2, Natsukandacho
 Neyagawa-shi Osaka(JP)
 Inventor: **Irie, Tadaaki**
 C-13-201, 1-1, Momoyamadai
 Suita-shi Osaka(JP)

(74) Representative: **Voelkel & Partner**
 Stebartsstrasse 4 P.O. Box 88 07 67
 D-8000 München 88(DE)

(57) **Pyridonecarboxylic acids.**

(57) A compound of the formula :



wherein R¹ is hydrogen or a protecting group; R² is C₁-C₃ alkyl or C₃-C₇ cycloalkyl; R³ is hydrogen, hydroxy, or amino; R⁴ is halogen; R⁵ and R⁶ are the same or different and are hydrogen or C₁-C₃ alkyl; W is C₁-C₃ alkylidene; X is N or C-Y; Y is hydrogen or halogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, having a more potent antibacterial activity against G(+) and G(-) bacteria than known analogues, useful as antibacterial agents.

218
209

route in a single or in divided doses.

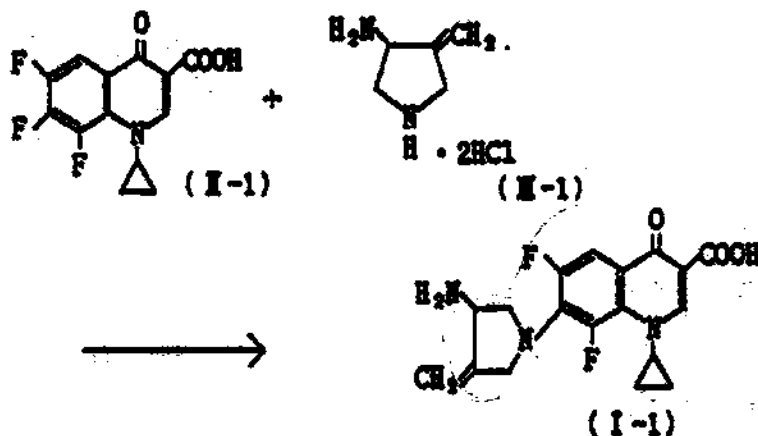
The following examples, reference examples and formulation are shown to clarify the practical embodiments of this invention.

The abbreviations used in the examples and reference examples shall have the following meanings:

Me : methyl
Et : ethyl
Bu : butyl
Ph : phenyl
MeOH : methanol
THF : tetrahydrofuran
DMF : dimethylformamide
DMSO : dimethyl sulfoxide
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

Example 1

1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluoro-7-(3-amino-4-methylenepyrrolidin-1-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (I-1)



A solution of 400 mg (1.41 mM) of 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (II-1), 481 mg (2.81 mM) of 3-amino-4-methylene-1-pyrrolidine dihydrochloride, and 813 mg (6 mM) of DBU in 20 ml of dry acetonitrile is refluxed for 1.5 hours. After cooling, the reaction mixture is neutralized with acetic acid. The resulting crystals are collected by filtration, washed with acetonitrile, and dried to give 428 mg (Yield : 84 %) of the objective compound (I-1).
mp. : 225-231 °C (dec.)

Anal Calcd. (%) for $C_{22}H_{17}N_3O_3F_3$:	C, 59.83;	H, 4.78;	N, 11.63;	F, 10.82
Found (%) :	C, 59.73;	H, 4.86;	N, 11.78;	F, 10.98

¹HNMR (d_6 -DMSO) δ :

1.1-1.4 (m, 4H); 3.7-4.2 (m, 2H); 4.2-4.35 (m, 1H); 4.45-4.6 (m, 1H); 5.1 (bs, 1H); 5.2 (bs, 1H); 7.73 (dd, 2Hz, 14Hz); 8.64 (s, 1H)

IR (Nujol) : 1710, 1620, 1540, 1510 cm^{-1}

Example 2

221
220

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
JINENA ESCOBAR

ASUNTO	Radicación	07-99564
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio	012 02336
	Folios	

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐

No. Sol. Internacional	<u>PCT/US2006/003657</u>
Fecha de Presentación Internacional	<u>02/02/2006</u>

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

Descripción: Folios 13 a 173 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 174 a 183 como se radicó inicialmente.

Prioridad: Folio 1 US 11/084,987 del 21/03/2005.

2. Objeto de la invención

Título: NOVEDOSAS QUINOLONAS Y NAFTIRIDONAS 7-AMINOALQUILDENIL HETEROCICLICAS COMO ANTIMICROBIANOS.

Objeto: La solicitud consiste en compuestos derivados de quinolona y naftiridona de fórmula general (I) con actividad antimicrobiana así como sus composiciones farmacéuticas.

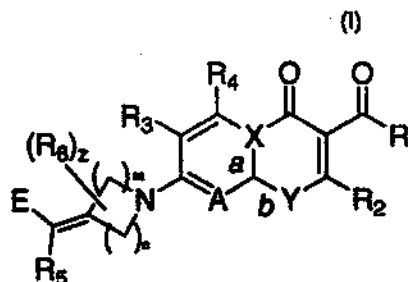
El problema planteado es proveer nuevos compuestos antimicrobianos con mejores propiedades a los ya existentes.

Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona nuevos derivados de quinolona y naftiridona de fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticas.

EXP 2007 099564

227
221

Reivindicaciones 1 a 13: Compuestos de fórmula general (I).



Reivindicaciones 14 y 15: Métodos de tratamiento de infecciones.

Se catalogó la invención según la IPC así: C07D 471/04, A61K 31/47 y A61P 31/04.

3. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D 486)

Los sustituyentes de la fórmula (I) generan una gran cantidad de compuestos que no corresponden a la invención ya que de acuerdo a los esquemas de síntesis descritos no es posible obtener tal diversidad de compuestos.

Así, por ejemplo al verificar los compuestos que se pueden sintetizar con los procesos de síntesis descritos, solo están soportado aquellos donde los sustituyentes R, R₂, R₃, R₄, R₆, y E son:

SUSTITUYENTE	SOPORTE EN LA DESCRIPCION
R, R ₂ , R ₄ y R ₆	Hidrógeno
R ₃	Flúor
E	Alquilenamino sustituido

Por lo anterior, es evidente que la descripción no contiene la información suficiente para que una persona versada en la materia obtenga tal diversidad de compuestos.

De igual forma los ensayos de la actividad biológica están reportados solo para los compuestos con dichas sustituciones.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En el capítulo reivindicatorio se encuentran términos tales como arilo, alquilo, alcoxi, y heteroarilo que son muy generales y no son concisos.

Los sustituyentes R, R₂, R₃, R₄, R₆, y E de la fórmula (I) de la reivindicación 1 generan un gran número de compuestos que no corresponden a la invención de acuerdo a lo sustentado en la descripción.

Se sugiere al solicitante que limite los compuestos de fórmula (I) a aquellos que evidentemente correspondan a la invención y demuestren tener la actividad antimicrobiana mencionada y evaluada en la descripción.

222
223

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D 486 literal a)-d))

Las reivindicaciones 14 y 15 se refieren a métodos de tratamiento, lo cual no es patentable de acuerdo a este artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 21/03/2005, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 2003/216568	Generation triple-targeting, chiral, broad-spectrum antimicrobial 7-substituted piperidino-quinolone carboxylic acid derivatives, their preparation, compositions and use as medicaments	20/11/2003
D2	EP 0362759	Pyridonecarboxylic acids	11/04/1991

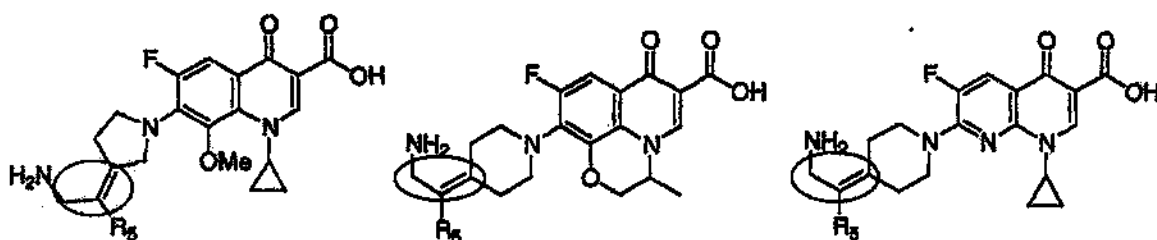
D1. Divulga compuestos antimicrobianos derivados de 6-fluoroquinolona y [1,4] dihidro naftiridin-4-ona.
D2. Enseña compuestos antimicrobianos derivados de 6-fluoroquinolona con un grupo alquildienil como sustituyente de la posición 7 del nucleo principal.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial para establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud

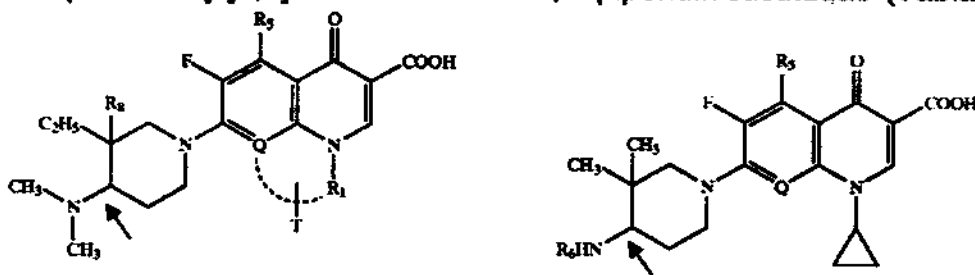
Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

La solicitud reclama compuestos antimicrobianos derivados de 6-fluoroquinolona y [1,4] dihidro naftiridin-4-ona de fórmula (I). Como modalidades preferidas (cuadro 1):



Donde R₅ es halógeno o Alquilo C₁₋₂

El documento D1 (Tablas 1 a 16) describe compuestos antimicrobianos derivados de 6-fluoroquinolona y [1,4] dihidro naftiridona, 7-piperidin sustitutas (Tabla 9 y 10):



EXP 2007 099564

La única diferencia estructural de los compuestos de la solicitud con respecto a los descritos en D1 es el grupo alquildienil (remarcado) del sustituyente de la posición 7 del núcleo principal de quinolona o naftiridona.

El efecto dado por esta diferencia es en teoría un aumento en la actividad antimicrobiana, sin embargo dicho efecto no esta sustentado si se comparan los datos (por ejemplo CMI folios 171 a 173 de la solicitud vs tablas 17 a 23 de D1) en los respectivos ensayos de actividad biológica.

El documento D2 (Ejemplos 1 a 5) describe compuestos antimicrobianos derivados de 6-fluoroquinolona de fórmula:



Como se puede apreciar en las estructuras, el documento D2 enseña compuestos que tienen un grupo enil como sustituyente de la pirrolidina de la posición 7 del anillo principal de 6-fluoroquinolin-4-ona y presentan una excelente actividad antimicrobiana dada por valores de CMI (tabla 1 página 9).

Así las cosas, vemos que la diferencia entre los compuestos de la solicitud y los divulgados por D1, está claramente sugerida por D2 y aún así no le concede a los compuestos de la invención ninguna ventaja técnica o efecto sorprendente, ya que mantienen las mismas propiedades antimicrobianas y no se evidencia ningún aumento en la potencia o en el espectro de acción.

Debido a que D1 divulgaba previamente compuestos derivados 6-fluoroquinolona y [1,4] dihidro naftiridin-4-ona de estructura similar y con actividad antimicrobiana, el técnico medio enfrentado al problema de encontrar compuestos alternativos con las mismas propiedades farmacológicas, encuentra en D1 las enseñanzas para sintetizarlos y en D2 las enseñanzas para modificar el sustituyente de la posición 7 incluyendo un grupo alquildienil, conservando la misma actividad sin ostentar ninguna ventaja o efecto inesperado, logrando así de manera evidente llegar a los compuestos reivindicados en la presente solicitud, razón por la cual el objeto reivindicado carece de altura inventiva.

7. Conclusión

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

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US 2003/216568	1 a 13	Nivel Inventivo
D2	EP 0362759	1 a 13	Nivel Inventivo

225
224

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 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.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
14.1 FEB. 2011

CONCEPTO TECNICO No. 125	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
---------------------------------	--