

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, PISO 4

TELÉFONO: (57-1) 285-1400 / 570-0010

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

COLOMBIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00033460 00000002

Folios: 67

Fecha (AMD): 2000-06-21 18:16:28

Trabite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. **00.003.460**

Solicitud de Patente de Invención titulada :

“ANTIBIOTICOS CETOLIDOS ”.

Solicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR ESTADO No. 040

DE FECHA 23 DE MARZO DE 2000, CONCEPTO TECNICO No. 462

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Santa fe de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, respetuosamente me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial de fecha 9 de Mayo de 2000:

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

170
162 /

- 2 -

1. En atención a la primera observación del Examinador Técnico, dirigida a la Reivindicación 1 y al Capítulo Descriptivo, deseo aclarar que se cometió un error de nomenclatura donde el radical "R¹⁰" debe leer "R³". Consecuentemente adjunto un Capítulo Descriptivo Modificado, un Capítulo Reivindicatorio Modificado, un Nuevo Extracto para la Publicación y Nueva Tarjeta de Archivo Temático conteniendo dicha corrección.

2. En atención a la segunda observación del Examinador Técnico MODIFICO las Reivindicaciones 2 y 5 de manera que ahora son dependientes de la Reivindicación 1. Este cambio se ve reflejado en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. En atención a la primera observación del Examinador Jurídico, me permito aclarar que por un error involuntario no se llenó el recuadro del tipo de prioridad reivindicada, la cual debe ser Unionista (Convenio de París). Por lo tanto, agradezco al Examinador su recomendación y su diligencia en establecer, por medio de los documentos adjuntos a la solicitud, el Convenio de París como la fuente de reciprocidad.

4. En atención a la segunda observación del Examinador Jurídico, respecto a la incongruencia entre el nombre del solicitante del presente expediente y el del documento de prioridad, señalo que la única razón por la cual el nombre de la empresa "Pfizer Inc." aparece en el documento de prioridad es porque forma parte de la dirección de notificación del apoderado encargado de la solicitud estadounidense. Es decir, dicha solicitud extranjera no se está tramitando a nombre de Pfizer Inc., sino a nombre de la misma entidad solicitante en este expediente.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

171
163

- 3 -

5. En atención a la ultima observación del Examinador Técnico, dirigida al comprobante de pago por concepto de excedente de palabras, adjunto recibos por excedente de palabras sobre 150, por un valor total de \$157600 que corresponden a 394 palabras de más.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Descriptivo Modificado.
 Capítulo Reivindicatorio Modificado.
 Nuevo Extracto para la Publicación.
 Nueva Tarjeta para el Archivo Temático.
 Recibo por excedente de palabras.

173
164

estando de 1 a 3 grupos R^4 o R^5 del resto $-(CR^4R^5)_n-$ de los grupos R^2 anteriores opcionalmente sustituidos con un sustituyente halógeno, y estando los restos heterocíclicos y arilo de los grupos R^2 anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^3 ;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6C(O)NR^1R^7$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, $-SO_2-NR^6R^7$, $-S-(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), siendo j un número entero de 0 a 2, $-(CR^1R^2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), siendo cada uno de q y t , independientemente, un número entero de 0 a 5, estando 1 ó 2 átomos de carbono del anillo de los restos heterocíclicos de los grupos R^3 anteriores opcionalmente sustituidos con un resto oxo ($=O$) y, estando los restos alquilo, alqueno, alquino, arilo y heterocíclico de los grupos R^3 anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), siendo t un número entero de 0 a 5;

174
165

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ;

cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , $-(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}), y $-(CR^4R^5)_t$ -
 5 (heterociclo de 4 a 10 miembros), siendo t un entero de 0 a 5, estando 1 ó 2 átomos de carbono del anillo del grupo heterocíclico opcionalmente sustituidos con un resto oxo ($=O$), y estando los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los grupos R^6 y R^7 anteriores opcionalmente sustituidos con 1
 10 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, $-NR^4R^5$, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , hidroxil y alcoxi C_1-C_6 ;

R^8 es H, $-C(O)$ (alquilo C_1-C_6), bencilo,
 15 benciloxicarbonilo o (alquil C_1-C_6)₃sililo;

R^9 es alquilo C_1-C_6 ;

R^{10} es H o alquilo C_1-C_{10} ; y

R^{11} se selecciona de cloro, bromo, yodo, fluoro y ciano;

con la condición de que cuando X^2 es $=O$, entonces R^{11} es
 20 ciano, o de 1 a 3 de los grupos R^4 o R^5 del resto $-(CR^4-R^5)_n$ de los grupos R^2 citados antes son alquilo C_1-C_6 o están reemplazados por un sustituyente halógeno.

178
166

PC10511ABCZ

-1-

ANTIBIÓTICOS CETÓLIDOS

Antecedentes de la Invención

Esta invención se refiere a nuevos derivados macrólidos que son útiles como agentes antibacterianos y antiprotozarios en mamíferos, incluyendo al ser humano, así como en peces y aves. Esta invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos y a procedimientos de tratamiento de infecciones bacterianas y protozoarias en mamíferos, peces y aves, administrando los nuevos compuestos a mamíferos, peces y aves que necesiten dicho tratamiento.

Los antibióticos macrólidos son conocidos por ser útiles en el tratamiento de un amplio espectro de infecciones bacterianas y protozoarias en mamíferos, peces y aves. Tales antibióticos incluyen diversos derivados de la eritromicina A como la azitromicina, la cual está disponible comercialmente y se cita en las patentes de los Estados Unidos 4.474.768 y 4.517.359, las cuales se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Otros antibióticos macrólidos se describen y reivindican en la solicitud internacional de PCT publicada WO 98/56800 (publicada el 17 de diciembre de 1998), que designa a los Estados Unidos; patente de los Estados Unidos 5.527.780, expedida el 18 de junio de 1996; solicitud provisional de los Estados Unidos número 60/101263 (presentada el 22 de

179/
167

-2-

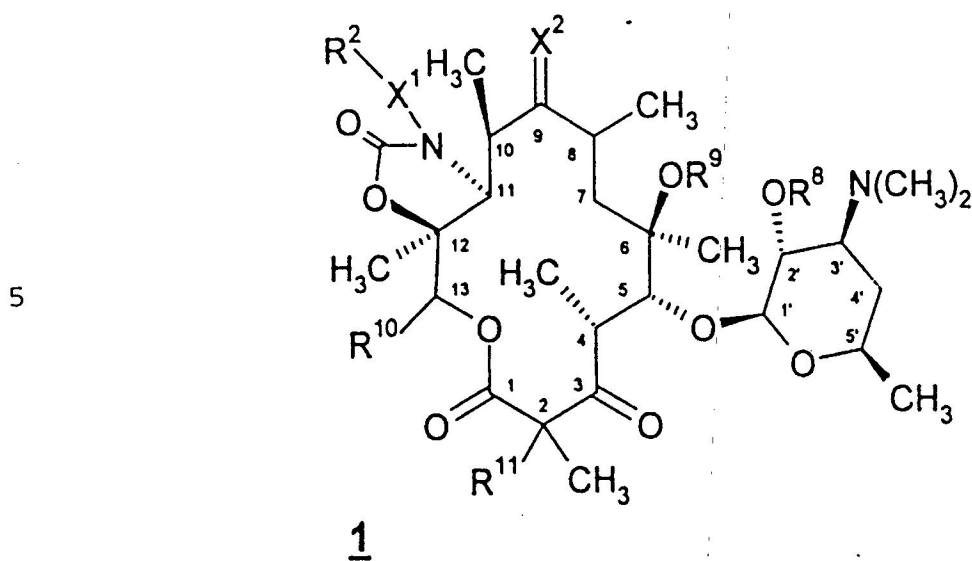
septiembre de 1998) (número de expediente del agente PC 10406); solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 60/111728 (presentada el 10 de diciembre de 1998) (número de expediente del agente PC 10494); solicitud
5 PCT publicada WO 98/01546 (publicada el 15 de enero de 1998); solicitud PCT publicada WO 98/01571 (publicada el 15 de enero de 1998); solicitud de patente europea publicada número 949268 (publicada el 13 de octubre de 1999); y patente de los Estados Unidos 5.747.467 (expedida el 5 de mayo de 1998).
10 Cada una de las patentes y solicitudes de patentes de los Estados Unidos, y solicitudes de patente europea y PCT internacional anteriores se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. Al igual que la azitromicina y otros antibióticos macrólidos, los nuevos compuestos
15 macrólidos de la presente invención poseen actividad frente a diversas infecciones bacterianas y protozoarias tal y como se describe más adelante.

Sumario de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula

20

25



y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

$$X^1 \text{ es } O, -CR^4R^5- \text{ o } -NR^4-;$$
$$x^2 \text{ es } =0 \text{ o } =\text{NOR}^1;$$

15 R^1 es H o alquilo C_1-C_{10} , estando de 1 a 3 átomos de
carbono de dicho alquilo opcionalmente reemplazados por un
heteroátomo seleccionado de O, S y $-N(R^4)-$, y estando dicho
alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo formado por $-C-$
20 $(O)O(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, alcoxi C_1-C_{10} , alcanóilo C_1-C_{10} , halógeno,
nitro, ciano, heterociclilo de 4 a 10 miembros, alquilo C_1-
 C_{10} , $-NR^4R^5$, arilo C_6-C_{10} , $-S(O)_n(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, siendo n un
número entero que varía de 0 a 2 y $-SO_2NR^4R^5$;

R² es -(CR⁴R⁵)_n (heterociclo de 4 a 10 miembros) o -(C-
25 R⁴R⁵)_n (arilo C₆-C₁₀), siendo n un número entero de 0 a 6,

estando de 1 a 3 grupos R^4 o R^5 del resto $-(CR^4R^5)_n-$ de los grupos R^2 anteriores opcionalmente sustituidos con un sustituyente halógeno, y estando los restos heterocíclicos y arilo de los grupos R^2 anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^3 ;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6C(O)NR^1R^7$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, $-SO_2-NR^6R^7$, $-S-(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), siendo j un número entero de 0 a 2, $-(CR^1R^2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), siendo cada uno de q y t , independientemente, un número entero de 0 a 5, estando 1 ó 2 átomos de carbono del anillo de los restos heterocíclicos de los grupos R^3 anteriores opcionalmente sustituidos con un resto oxo ($=O$) y, estando los restos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y heterocíclico de los grupos R^3 anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido,

182
170

-5-

OR^6 , $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-N-R^6R^7$,
 $-NR^6OR^7$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , -
 $(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10
miembros), siendo t un número entero de 0 a 5;

5 cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente de
H y alquilo C_1-C_6 ;

cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente de
H, alquilo C_1-C_6 , $-(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}), y $-(CR^4R^5)_t$ -(heterociclo
de 4 a 10 miembros), siendo t un entero de 0 a 5, estando 1
10 ó 2 átomos de carbono del anillo del grupo heterocíclico
opcionalmente sustituidos con un resto oxo ($=O$), y estando
los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los grupos R^6 y
 R^7 anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 3
sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno,
15 ciano, nitro, $-NR^4R^5$, trifluorometilo, trifluorometoxi,
alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , hidroxí y
alcoxi C_1-C_6 ;

R^8 es H, $-C(O)$ (alquilo C_1-C_6), bencilo,
benciloxicarbonilo o (alquil C_1-C_6),sililo;

20 R^9 es alquilo C_1-C_6 ;

R^{10} es H o alquilo C_1-C_{10} ; y

R^{11} se selecciona de cloro, bromo, yodo, fluoro y ciano;

con la condición de que cuando X^2 es $=O$, entonces R^{11} es
ciano, o de 1 a 3 de los grupos R^4 o R^5 del resto $-(CR^4-R^5)_n$ de
25 los grupos R^2 citados antes son alquilo C_1-C_6 o están

171 183/2

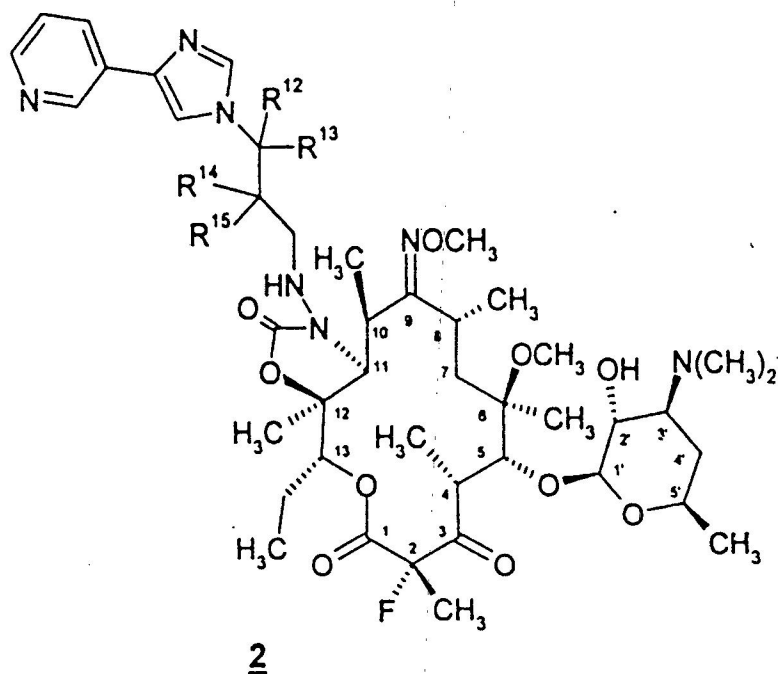
reemplazados por un sustituyente halógeno.

Realizaciones específicas de la presente invención incluyen compuestos de fórmula 2 (que es una realización específica dentro del género de la fórmula 1)

5

10

15



en la que R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno, independientemente, de H, halógeno, metilo y etilo.

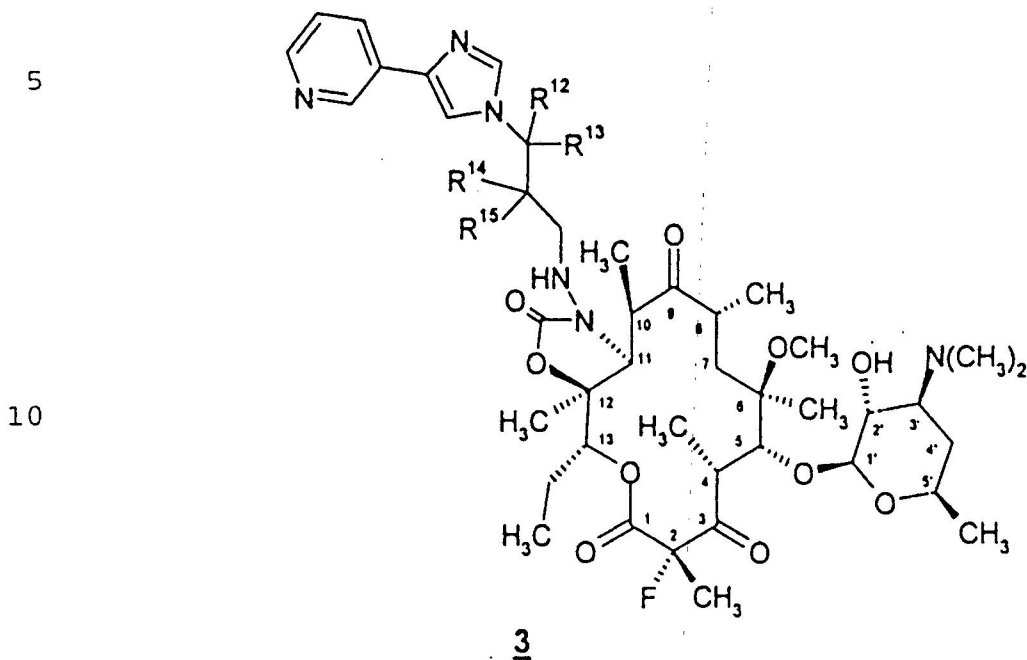
20 Realizaciones más específicas incluyen los compuestos de fórmula 2, en la que R^{14} y R^{15} son H y cada uno de R^{12} y R^{13} se selecciona, independientemente, de H y metilo. En una realización preferida de los compuestos de fórmula 2, cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son H.

25 Otras realizaciones específicas de la presente invención

172 184

-7-

incluyen los compuestos de fórmula 3 (que es una realización específica dentro del género de la fórmula 1)



15 en la que R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno, independientemente, de H, halógeno, metilo y etilo, con la condición de que, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} no es H. Realizaciones más específicas incluyen los compuestos de fórmula 3, en la que R^{14} y R^{15} son ambos H, R^{12} es metilo y R^{13} se selecciona de H y metilo.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica para el tratamiento de una infección bacteriana o una infección protozoaria, o un trastorno relacionado con una infección bacteriana o protozoaria en un mamífero, pez
25 o ave, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de

173 185

-8-

un compuesto de fórmula 1, o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además a un procedimiento para
5 tratar una infección bacteriana o una infección protozoaria,
o un trastorno relacionado con una infección bacteriana o
protozoaria en un mamífero, pez o ave, que comprende
administrar a dicho mamífero, pez o ave una cantidad
terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o una
10 de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del
mismo.

El término "tratar", tal y como se usa en la presente
memoria, a no ser que se indique de otro modo, significa
invertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el
15 trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno
o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término
"tratamiento", tal y como se usa en la presente memoria, se
refiere a la acción de tratar, siendo tratar como se ha acaba
de definir.

20 Tal y como se usa en la presente memoria, a menos que
se indique de otro modo, la expresión "infección(es)
bacteriana(s)", "infección(es) protozoaria(s)" y "trastornos
relacionados con infecciones bacterianas o infecciones
protozoarias" incluye las siguientes: neumonía, otitis media,
25 sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis, relacionadas

con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* o *Peptostreptococcus* spp.;
5 faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionada con la infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae* o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con la infección por *Mycoplasma*
10 *pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones en la sangre y los tejidos, incluyendo endocarditis y osteomielitis, provocadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo las cepas
15 resistentes a antibacterianos conocidos como, aunque sin estar limitados a ellos, beta-lactamas, vancomicina, aminoglicósidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos; infecciones y abscesos de la piel y del tejido blando sin complicaciones y fiebre puerperal relacionada con
20 la infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos (es decir, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos de estreptococos C-F (estreptococos de pequeñas colonias), estreptococos viridans, *Corynebacterium*
25 *minutissimum*, *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*;

175 187

-10-

infecciones agudas del tracto urinario sin complicaciones relacionadas con la infección por *Staphylococcus aureus*, especies de estafilococos coagulasa negativos o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades provocadas por toxinas relacionadas con la infección por *S. aureus* (comida intoxicada y síndrome del choque tóxico) o estreptococos de los grupos A, B y C; úlceras relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con la infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con la infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria* spp.; complejo de *Mycobacterium avium* diseminado (MAC) relacionado con la infección por *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones provocadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii* o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionada con la infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con la infección por *Cryptosporidium* spp., infección odontógena relacionada con la infección por estreptococos viridans; tos

persistente relacionada con la infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con la infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionada con la infección por

5 *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*. Las infecciones bacterianas y las infecciones protozoarias y los trastornos relacionados con dichas infecciones que pueden ser tratadas o prevenidas en animales incluyen las siguientes: la enfermedad respiratoria bovina relacionada con la infección

10 por *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* o *Bordetella* spp.; la enfermedad entérica del ganado vacuno relacionada con la infección por *E. coli* o protozoos (es decir, coccidia, criptosporidia, etc.); la mastitis de las vacas lecheras relacionada con la infección por *Staph.*

15 *aureus*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium* o *Enterococcus* spp.; la enfermedad respiratoria porcina relacionada con la infección por *A. pleuro.*, *P. multocida* o *Mycoplasma* spp.; la enfermedad entérica porcina relacionada

20 con la infección por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* o *Serpulina hyodysenteriae*; la necrosis de la pezuña en vacas relacionada con la infección por *Fusobacterium* spp.; la metritis vacuna relacionada con la infección por *E. coli*; las verrugas pilosas en las vacas relacionadas

25 con la infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides*

177 180
/

-12-

nodosus; el ojo rojo de las vacas relacionado con la
infección por *Moraxella bovis*; el aborto prematuro vacuno
relacionado con la infección provocada por protozoos (es
decir, neosporium); infección del tracto urinario en perros
5 y gatos relacionada con la infección por *E. coli*; infecciones
de la piel y de los tejidos blandos en perros y gatos
relacionadas con la infección por *S. epidermidis*, *S.*
intermedius, *Staphylococcus coagulasa* negativos o *P.*
multocida; e infecciones dentales o bucales en perros y gatos
10 relacionadas con la infección por *Alcaligenes* spp.,
Bacteroides spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp.,
Eubacterium, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, o *Prevotella*.
Otras infecciones bacterianas e infecciones protozoarias y
los trastornos relacionados con dichas infecciones que pueden
15 ser tratadas o prevenidas de acuerdo con el procedimiento de
la presente invención se citan en J. P. Sanford et al., "The
Sanford Guide To Antimicrobial Therapy", 26ª Edición
(Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

El término "halógeno", tal y como se usa en la presente
20 memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye
fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos halógeno preferidos
son fluoro, cloro y bromo.

El término "alquilo", tal y como se usa en la presente
memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye
25 radicales hidrocarburo monovalentes saturados con restos

-13-

lineales, cíclicos y/o ramificados. Se apreciará que para incluir restos cíclicos, el grupo alquilo deberá incluir al menos 3 átomos de carbono.

El término "alquenilo", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye grupos alquilo como los definidos antes que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en algún punto de la cadena de alquilo.

El término "alquinilo", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye grupos alquilo como los definidos antes que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono en algún punto de la cadena de alquilo.

El término "arilo", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye un radical orgánico procedente de un hidrocarburo aromático por retirada de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo.

La expresión "heterociclo de 4 a 10 miembros", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos, seleccionados cada uno de O, S y N, teniendo cada uno de los grupos heterocíclicos de 4 a 10 átomos de carbono en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solo 4 átomos en su sistema de

179 191

-14-

anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deberán tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillo condensados con benceno y sistemas de anillo sustituidos con uno o más restos

5 oxo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidinilo (derivado de la azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son

10 pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo,

15 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-

20 azabicciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizininilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo,

25 pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo,

180 19/2

-15-

benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, 5 benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Cuando es posible, los grupos anteriores, cuando proceden de los compuestos listados antes, pueden estar unidos por el C o unidos por el N. Por ejemplo, un grupo procedente de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido 10 por el N) o pirrol-3-ilo (unido por el C).

La expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", tal y como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, incluye las sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de 15 fórmula 1. Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos de 20 fórmula 1 son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, como las sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, 25 carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato,

181 193

-16-

edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato,
fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato,
glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina,
bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isotionato, lactato,
5 lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato,
metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato,
pamoato (embonato), palmitato, pantotenato,
fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato,
subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato,
10 trietiyoduro y valerato.

Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza ácida
pueden formar sales de bases con diversos cationes
farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales
incluyen las sales de metales alcalinos y de metales
15 alcalinotérreos y en particular, las sales de sodio y
potasio.

La presente invención incluye además todas las formas
marcadas con radioisótopos de los compuestos de fórmula 1,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las
20 que el radioisótopo se selecciona de ^3H , ^{14}C y ^{14}C . Tales
compuestos marcados con radioisótopos son útiles como
herramientas de investigación o diagnóstico.

Determinados compuestos de fórmula 1 pueden tener
centros asimétricos y, por consiguiente, existir en
25 diferentes formas enantiómeras. Esta invención se refiere al

182 194

-17-

uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de fórmula 1 y a las mezclas de los mismos. En particular, la invención incluye los isómeros E y Z del grupo -OR¹ (cuando X² es =NOR¹) unido al nitrógeno del resto oxima
5 en la posición C-9 del anillo macrólido de fórmula 1.

La presente invención incluye además compuestos marcados con isótopos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son idénticos a los mostrados en la fórmula 1, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados
10 por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo,
15 flúor y cloro como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y de dichos profármacos que contienen los isótopos anteriormente citados y/u otros isótopos de otros
20 átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, los que incorporan isótopos radiactivos como ³H y ¹⁴C, son útiles en ensayos de fármacos y/o de distribución en tejidos sustrato. Los isótopos con tritio, es decir, ³H y
25 con carbono 14, es decir, ¹⁴C, son particularmente preferidos

-18-

por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas derivadas de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo*, o de la necesidad de dosis menores y, por tanto, pueden ser preferidos en ciertas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula 1 de esta invención y sus profármacos pueden prepararse de forma general llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones siguientes, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopo disponible fácilmente.

Esta invención incluye además composiciones farmacéuticas y procedimientos para tratar infecciones bacterianas mediante la administración de profármacos de los compuestos de fórmula 1. Los compuestos de fórmula 1 que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoácido están unidos covalentemente por medio de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o carboxílico libre de los compuestos de fórmula 1. Los restos aminoácido incluyen, aunque sin quedar limitados a ellos, los

184 196

-19-

20 aminoácidos naturales, designados corrientemente por
símbolos de tres letras y también incluyen la 4-
hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-
metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-
5 aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina
y metionina sulfona. También se contemplan otros tipos de
profármacos. Por ejemplo, se pueden derivatizar grupos
carboxilo libres en forma de amidas o ésteres de alquilo. Los
grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar usando grupos que
10 incluyen hemisuccinatos, ésteres fosfato,
dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxycarbonilos, pero
sin quedar limitados a los mismos, como se describe en
Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Los
profármacos carbamato de grupos hidroxilo y amino también están
15 incluidos, al igual que los profármacos carbonato, ésteres
sulfonato y ésteres sulfato de los grupos hidroxilo. También
se incluye la derivatización de grupos hidroxilo como ésteres
de (aciloxi)metilo y de (aciloxi)etilo en los que el grupo
acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido
20 con grupos que incluyen, aunque sin quedar limitados a ellos,
grupos funcionales éter, amina y ácido carboxílico, o en los
que el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha
descrito antes. Los profármacos de este tipo se describen en
J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Las aminas libres también se
25 pueden derivatizar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas.

185 197

-20-

Todos estos restos profármaco pueden incorporar grupos que incluyen grupos funcionales éter, amina y ácido carboxílico, aunque sin limitarse a los mismos.

Descripción detallada de la invención

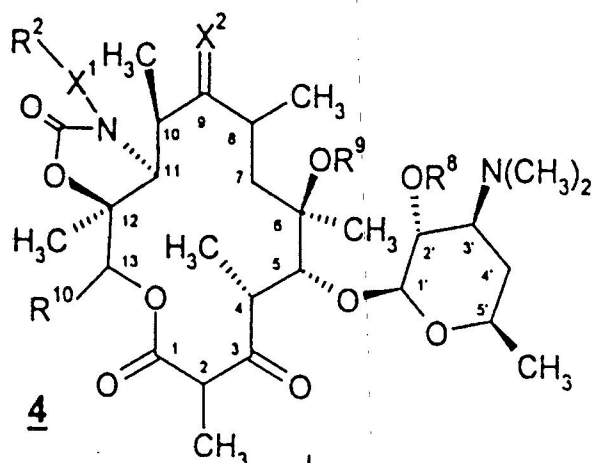
- 5 La preparación de los compuestos de la presente invención se ilustra en los siguientes Esquemas.

186 198

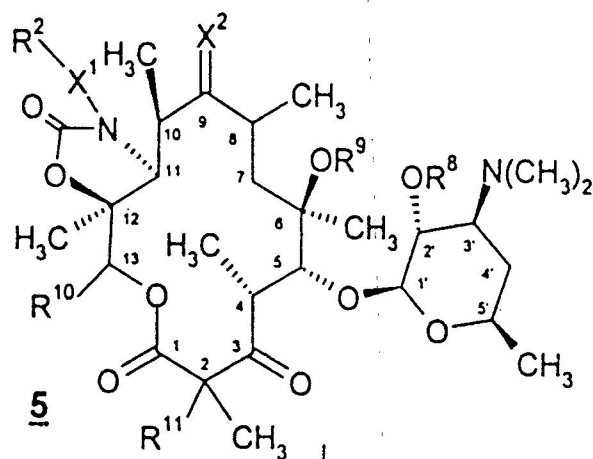
-21-

Esquema 1

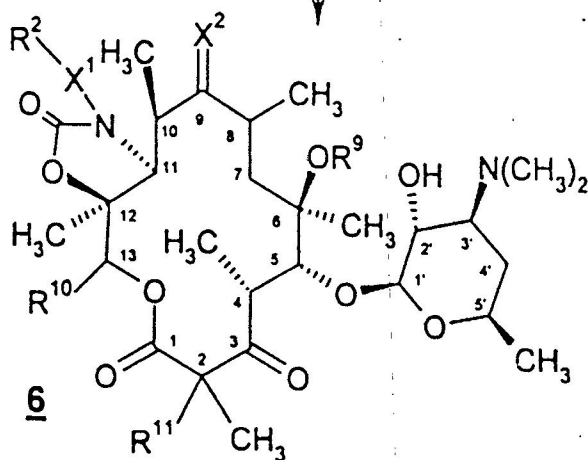
5



10



15



20

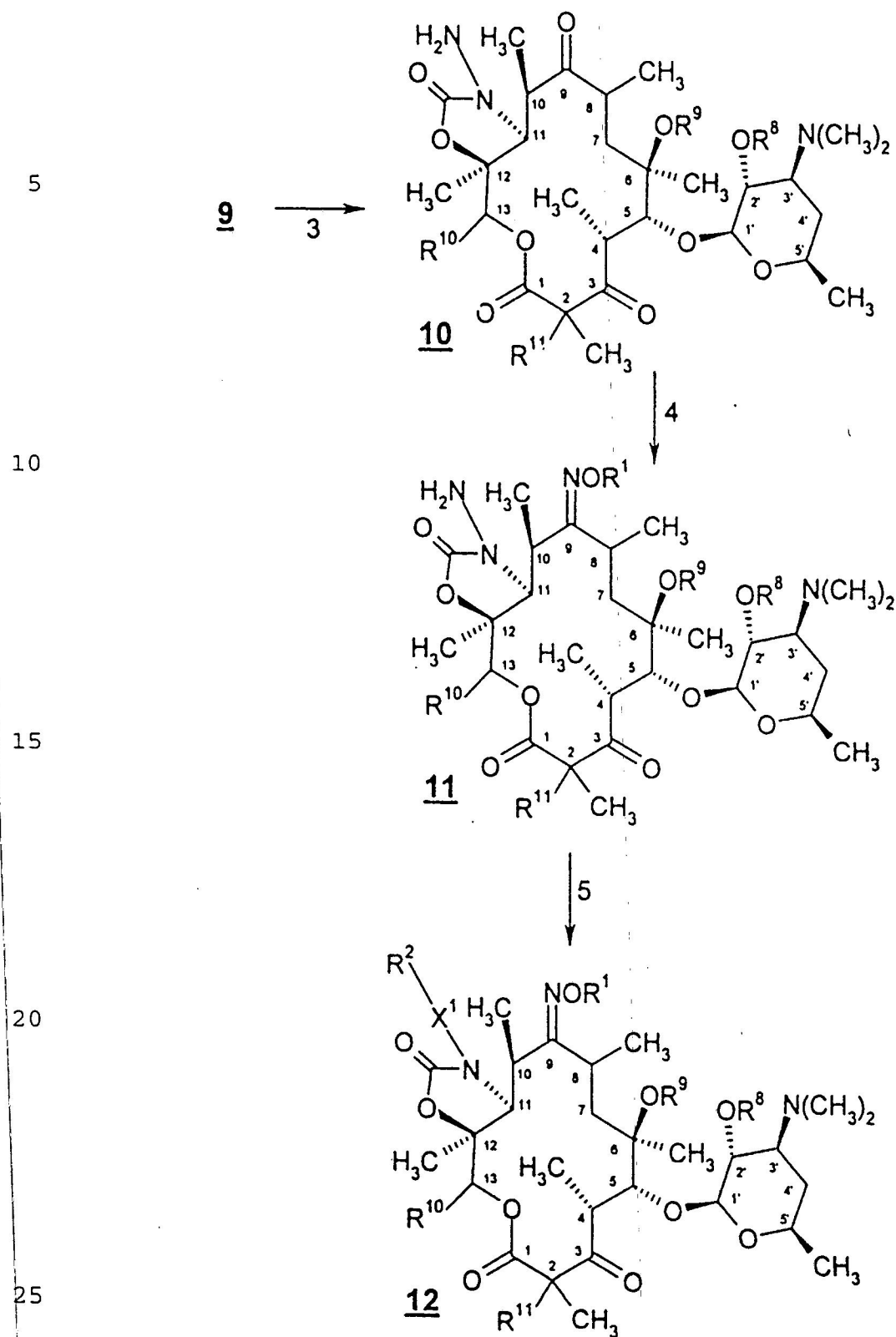
25

5



188 200/26

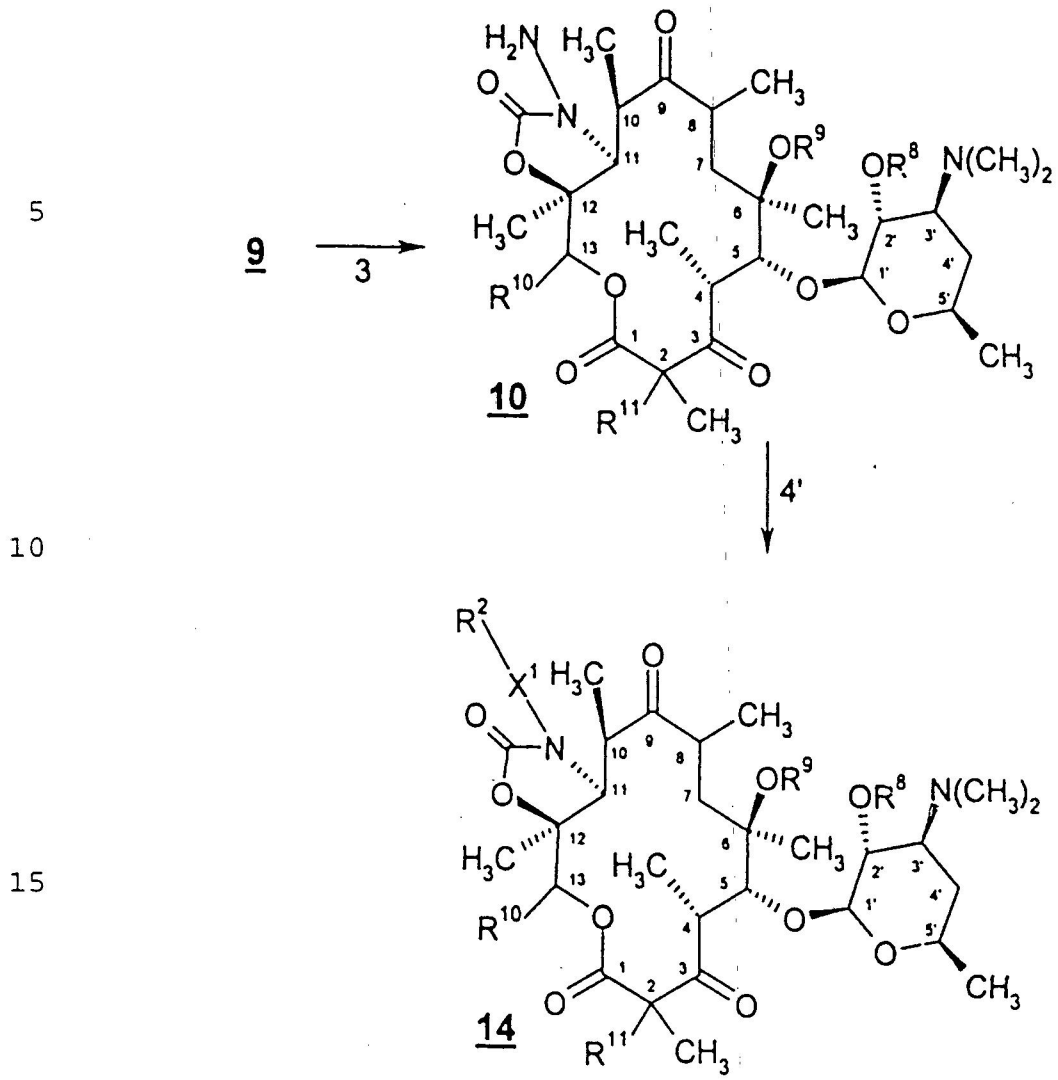
Esquema 2 (continuación)



189 201

- 24 -

Esquema 2 (continuación)



191 203

-26-

La preparación de los compuestos de la presente invención se ilustra en los esquemas anteriores. Los materiales de partida y/o los compuestos finales de fórmula 1 en los que R¹⁰ es un resto diferente a etilo, dentro de la
5 definición de R¹⁰ ilustrada antes, se pueden preparar como se describe en las solicitudes PCT publicadas WO 98/01571 (Biotica Tech. Ltd y Pfizer Inc.) y WO 98/01546 (cedida a Biotica Tech. Ltd.). Otros procedimientos específicos que se relacionan con la síntesis de los compuestos de la presente
10 invención se citan en la solicitud de patente internacional PCT con número de publicación WO 98/38199 (publicada el 3 de septiembre de 1998), solicitud de patente internacional PCT con número de publicación WO 98/56800 (publicada el 17 de diciembre de 1998), solicitud de patente provisional de los
15 Estados Unidos número 60/101.263 (presentada el 22 de septiembre de 1998), solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 60/111.728 (presentada el 10 de diciembre de 1998), solicitud de patente europea número EP 487.411 y solicitud de patente europea número EP 799.833. En
20 los esquemas anteriores, todos los sustituyentes son como se han definido para la fórmula 1 citada antes, salvo que se indique lo contrario.

Los materiales de partida pueden o no requerir una protección apropiada del grupo funcional antes de que tengan
25 lugar diversas modificaciones y la desprotección después de

192 200

-27-

que se completan las modificaciones deseadas. Los grupos protectores usados más corrientemente para restos amino en los compuestos macrólidos de esta invención son los grupos benciloxicarbonilo (Cbz) y t-butiloxicarbonilo (Boc). Los
5 grupos hidroxilo se protegen por lo general en forma de acetatos, carbonatos de Cbz o con un grupo trialquilsililo. El grupo hidroxilo en la posición C-2' es un grupo hidroxilo potencialmente reactivo entre los numerosos grupos hidroxilo presentes en los compuestos macrólidos del tipo reivindicado
10 en la presente memoria. El grupo hidroxilo en C-2' se protege de forma selectiva tratando el compuesto con un equivalente de anhídrido acético en diclorometano en ausencia de base externa. Este procedimiento convierte, de forma selectiva, el grupo hidroxilo en C-2' en el acetato correspondiente. El
15 grupo protector de hidroxilo se puede retirar tratando el compuesto con metanol a una temperatura que varía desde aproximadamente 0°C a 40°C hasta aproximadamente 65°C durante 10 a 48 horas. Otros procedimientos de protección y desprotección selectiva serán conocidos por los técnicos en
20 la materia.

Con referencia al Esquema 1, el compuesto de fórmula 5, en el que R^{II} es un grupo halógeno y el resto de sustituyentes son como se han definido antes, se puede preparar tratando el compuesto de fórmula 4 con una base, como hidruro sódico,
25 hidruro potásico, hexametildisilazida potásica (KHMDs),

193 205

-28-

piridina, carbonato sódico o diisopropilamida de litio, con preferencia, KHMDS y un agente de halogenación, como N-fluorobencenosulfoimida, SELECTFLUORTM (comercializado por Air Products and Chemicals, Inc., Allentown, Pennsylvania, Estados Unidos de América) para la fluoración, tribromuro de piridinio o bromuro de cianógeno para la bromación, o hexacloroetano para la cloración, en un disolvente como N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), CH₂Cl₂ o N-metilpirrolidona, o una mezcla de los disolventes anteriores, con preferencia DMF. La temperatura de reacción, que depende enormemente del reactivo usado, puede variar de -78°C a 60°C. En esta etapa, R⁸ es preferiblemente un grupo protector de hidroxilo como un grupo acetilo, un grupo bencilo o un grupo trialquilsililo. Para proporcionar el compuesto de fórmula 6, la desprotección del hidroxilo en posición C-2' puede transcurrir usando metanol, si R⁸ es un grupo acetilo, por hidrogenación si R⁸ es un grupo bencilo, o con anión fluoruro como fluoruro de tetrabutilamonio, si R⁸ es un grupo trialquilsililo. El compuesto de fórmula 6 corresponde al compuesto de fórmula 1 en el que R⁸ es H.

El Esquema 2 ilustra un procedimiento para preparar los compuestos de la presente invención introduciendo el grupo R¹¹ en una de las primeras etapas en la síntesis de los compuestos finales. En la etapa 1 del Esquema 2, se puede introducir un grupo halógeno R¹¹ conforme a un procedimiento

194 206

-29-

básicamente igual al descrito para el Esquema 1 antes. En la etapa 2 del Esquema 2, se puede preparar el compuesto de fórmula 9 tratando el compuesto de fórmula 8 con una base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,1'-
5 carbonil-diimidazol (CDI) en cloruro de metileno. El tratamiento del compuesto de fórmula 9 con hidrazina en acetonitrilo a aproximadamente 60°C proporciona el carbazato cíclico de fórmula 10. El tratamiento del compuesto de fórmula 10 con O-alquilhidroxiamina en etanol proporciona la
10 oxima de fórmula 11. Si se desea, una aminación reductora con un aldehído apropiado de fórmula $R^2-C(O)H$ y desprotección del grupo hidroxilo en C-2', proporciona el compuesto de fórmula 12 que corresponde a un compuesto de fórmula 1 en el que X^1 es $-NH-$ y X^2 es $=NOR^1$. El compuesto de fórmula 10 también se
15 puede convertir en un compuesto de fórmula 14 en el que X^1 es $-NH-$, como está indicado en la etapa 4' del esquema 2 anterior, tratando el compuesto de fórmula 10 con un heterociclo apropiado, tal como un imidazol sustituido, y un aldehído α,β -insaturado tal como acroleína en ácido acético,
20 seguida por reducción con borohidruro sódico.

El esquema 3 ilustra la preparación de los compuestos de fórmula 13, que corresponden a los compuestos de fórmula 1 en los que X^2 es $=O$. En este procedimiento, se puede
25 preparar el compuesto de fórmula 9 como se ha descrito antes.

195 207

-30-

El compuesto de fórmula 9 se puede convertir en el compuesto de fórmula 13 en la que X^1 es O, CR^4R^5 o NR^4 , tratando el compuesto de fórmula 9 con $NH_2-X^1-R^2$, siendo X^1 O, CR^4R^5 o NR^4 .

Los compuestos de la presente invención pueden tener
5 átomos de carbono asimétricos. Tales mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas por procedimientos conocidos por los técnicos en la materia, por ejemplo, por cromatografía o por cristalización fraccionada.
10 Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo las mezclas de enantiómeros en una mezcla de diastereoisómeros por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un alcohol), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, por hidrólisis) los
15 diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Tales isómeros, incluyendo las mezclas de diastereoisómeros y los enantiómeros puros, se consideran todos parte de la invención.

Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza básica
20 pueden formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales tienen que ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de fórmula I de la
25 mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente no

196 200/15

-31-

aceptable y después simplemente convertir esta última en el compuesto base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino, y seguidamente convertir la base libre anterior en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente mediante el tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido, en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. La sal de ácido deseada también puede precipitarse en una solución de la base libre en un disolvente orgánico, mediante la adición a la solución de un ácido mineral u orgánico apropiado.

Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza ácida pueden formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, las sales de sodio y potasio. Estas sales pueden prepararse por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula 1. Tales sales de bases no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales

197 209
/E

-32-

como sodio, potasio, calcio, magnesio y similares. Estas sales se pueden preparar fácilmente mediante el tratamiento de los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente
5 aceptables deseados y, a continuación, evaporando la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, también se pueden preparar mezclando soluciones de alcanoles inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado conjuntamente y
10 evaporando después la solución resultante a sequedad de la misma manera que se ha indicado anteriormente. En cualquier caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de los reactivos para asegurar que finaliza la reacción y que se obtienen los máximos rendimientos del producto final
15 deseado.

La actividad de los compuestos de la presente invención frente a patógenos bacterianos y protozoarios se demuestra por la capacidad de los compuestos para inhibir el desarrollo de cepas definidas de patógenos humanos (Ensayo I) o animales
20 (Ensayos II y III).

Ensayo I

El ensayo I, descrito a continuación, emplea metodología y criterios de interpretación convencionales y está diseñado para proporcionar las pautas para las modificaciones químicas
25 que pueden conducir a compuestos que burlen los mecanismos

definidos de resistencia a los macrólidos. En el ensayo I, se reúne un grupo de cepas bacterianas, que incluyen una diversidad de especies patógenas diana, incluyendo los representantes de mecanismos de resistencia a los macrólidos que se han caracterizado. El uso de este grupo permite establecer la relación estructura química/actividad con respecto a la potencia farmacológica, espectro de actividad y elementos estructurales o modificaciones que puedan ser necesarios para burlar los mecanismos de resistencia. En la

5 que se han caracterizado. El uso de este grupo permite establecer la relación estructura química/actividad con respecto a la potencia farmacológica, espectro de actividad y elementos estructurales o modificaciones que puedan ser necesarios para burlar los mecanismos de resistencia. En la

10 tabla siguiente se muestran los patógenos bacterianos comprendidos en el grupo de rastreo. En muchos casos, se dispone tanto de la cepa parental sensible a macrólidos como de la cepa resistente a macrólidos derivada de ella, para proporcionar una evaluación más exacta de la capacidad de los

15 compuestos para burlar el mecanismo de resistencia. Las cepas que contienen el gen con la denominación *ermA/ermB/ermC* son resistentes a antibióticos macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B, debido a modificaciones (metilación) de las moléculas de ARNr 23S por una metilasa Erm, con lo que

20 generalmente se impide la unión de las tres clases estructurales. Se han descrito dos tipos de expulsión de macrólidos; *msrA* codifica un componente de un sistema de expulsión en estafilococos que impide la entrada de macrólidos y estreptograminas, mientras que *mefA/E* codifica

25 una proteína transmembrana que parece expulsar sólo

199 211

macrólidos. La inactivación de los antibióticos macrólidos se puede producir y se puede inducir por una fosforilación del 2'-hidroxilo (mph) o mediante la escisión de la lactona macrocíclica (esterasa). Las cepas pueden caracterizarse usando la tecnología convencional de la reacción en cadena con polimerasa (PCR) y/o mediante la secuenciación del determinante de la resistencia. El uso de la tecnología PCR en esta solicitud se describe en J. Sutcliffe et al., "Detection Of Erythromycin-Resistant Determinants By PCR", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 40(11), 2562-2566 (1996). El ensayo se realiza en bandejas de microvaloración y se interpreta de acuerdo con las normas Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Sixth Edition; Approved Standard, publicada por The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS); para comparar las cepas se usa la concentración inhibidora mínima (MIC). Los compuestos se disuelven inicialmente en dimetilsulfóxido (DMSO) como soluciones madre 40 mg/ml.

Denominación de la Cepa	Mecanismo de Resistencia a Macrólidos
Staphylococcus aureus 1116	parental sensible
Staphylococcus aureus 1117	ermB
Staphylococcus aureus 0052	parental sensible
Staphylococcus aureus 1120	ermC
Staphylococcus aureus 1032	msrA, mph, esterasa
Staphylococcus hemolyticus 1006	msrA, mph

200 212

5	Streptococcus pyogenes 0203	parental sensible
	Streptococcus pyogenes 1079	ermB
	Streptococcus pyogenes 1062	parental sensible
	Streptococcus pyogenes 1061	ermB
	Streptococcus pyogenes 1064	ermB
10	Streptococcus agalactiae 1024	parental sensible
	Streptococcus agalactiae 1023	ermB
	Streptococcus pneumoniae 1016	sensible
	Streptococcus pneumoniae 1046	ermB
	Streptococcus pneumoniae 1095	ermB
15	Streptococcus pneumoniae 1175	mefE
	Streptococcus pneumoniae 0085	sensible
	Haemophilus influenzae 0131	sensible
	Moraxella catarrhalis 0040	sensible
	Moraxella catarrhalis 1055	resistencia intermedia a eritromicina
	Escherichia coli 0266	sensible

El ensayo II se utiliza para ensayar la actividad contra *Pasteurella multocida* y el Ensayo III se utiliza para ensayar la actividad contra *Pasteurella haemolytica*.

Ensayo II

Este ensayo se basa en el procedimiento de dilución con líquidos en formato de microlitro. Se inocula una sola colonia de *P. multocida* (cepa 59A067) en 5 ml de caldo de infusión cerebro-corazón (BHI). Los compuestos de ensayo se preparan solubilizando 1 mg del compuesto en 125 µl de

201 243

-36-

dimetilsulfóxido (DMSO). Las diluciones del compuesto de ensayo se preparan usando caldo BHI no inoculado. Las concentraciones del compuesto de ensayo usadas varían de 200 $\mu\text{g/ml}$ a 0,098 $\mu\text{g/ml}$ en diluciones en serie a la mitad. El BHI inoculado con *P. multocida* se diluye con caldo BHI no inoculado para obtener una suspensión de 10^4 células por 200 μl . Las suspensiones de células en BHI se mezclan con las diluciones en serie respectivas del compuesto de ensayo y se incuban a 37°C durante 18 horas. La concentración inhibidora mínima (MIC) es igual a la concentración del compuesto que presenta una inhibición del 100% del desarrollo de *P. multocida*, según se determina por comparación con un control no inoculado.

Ensayo III

Este ensayo se basa en el procedimiento de dilución en agar usando un replicador Steers. Se inoculan de dos a cinco colonias aisladas de una placa de agar en caldo BHI y se incuban durante una noche a 37°C con agitación (200 rpm). A la mañana siguiente, se inoculan 300 μl del cultivo previo de *P. haemolytica* completamente desarrollado en 3 ml de caldo BHI nuevo y la mezcla se incuba a 37°C con agitación (200 rpm). Las cantidades apropiadas de los compuestos de ensayo se disuelven en etanol y se prepara una serie de diluciones en serie a la mitad. Se mezclan dos ml de la dilución en serie respectiva con 18 ml de agar BHI fundido y se

202 244

-37-

solidifica. Cuando el cultivo de *P. haemolytica* inoculado alcanza una densidad estándar de McFarland de 0,5, se inoculan aproximadamente 5 μ l del cultivo de *P. haemolytica* en placas de agar con BHI que contienen las diversas concentraciones del compuesto de ensayo usando un Replicador Steers y se incuba durante 18 horas a 37°C. Las concentraciones iniciales del compuesto de ensayo varían de 100 a 200 μ g/ml. La MIC es igual a la concentración del compuesto de ensayo que muestra una inhibición del 100% del desarrollo de *P. haemolytica*, según se determina por comparación con un control no inoculado.

La actividad *in vivo* de los compuestos de fórmula 1 se puede determinar por estudios de protección en animales convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica, normalmente llevados a cabo en ratones.

Los ratones se reparten en jaulas (10 por jaula) tras su llegada y se deja que se aclimaten durante un mínimo de 48 horas antes de ser usados. Los animales se inoculan con 0,5 ml de una suspensión bacteriana de 3×10^3 unidades formadoras de colonia (CFU)/ml (cepa 59A006 de *P. multocida*) por vía intraperitoneal. Cada experimento tiene al menos tres grupos testigo no medicados que incluyen uno infectado con una dosis de inoculación 0,1X y dos infectados con una dosis de inoculación 1X; también se usó un grupo de datos de una inoculación 10X. Por lo general, se puede inocular a todos

-38-

los ratones en un estudio dado en un período de 30 a 90 minutos, especialmente si se usa una jeringa de repetición (como una jeringa Cornwall®) para administrar la dosis de inoculación. Treinta minutos después de comenzar la inoculación, se administra el primer tratamiento con compuesto. Puede ser necesario que una segunda persona comience la dosificación del compuesto si no se han inoculado todavía todos los animales al finalizar el período de treinta minutos. Las vías de administración son dosis subcutáneas u orales. Las dosis subcutáneas se administraron en la piel fláccida del dorso del cuello, mientras que las dosis orales se administran mediante una aguja de alimentación. En ambos casos, se usa un volumen de 0,2 ml por ratón. Los compuestos se administran 30 minutos, 4 horas y 24 horas después de la inoculación. En cada ensayo se incluye un compuesto de control de eficacia conocida administrado por la misma vía. Los animales se observan a diario y se anota el número de supervivientes en cada grupo. El control del modelo de *P. multocida* continua durante 96 horas (cuatro días) después de la inoculación.

La PD_{50} es una dosis calculada a la que el compuesto de ensayo protege al 50% de un grupo de ratones de la mortalidad debida a infección bacteriana, que sería mortal en ausencia del tratamiento con fármaco.

Los compuestos de fórmula 1, y las sales y solvatos

204 216

-39-

farmacéuticamente aceptables de los mismos ("en lo sucesivo
"los compuestos activos"), pueden administrarse por vía oral,
parenteral, tópica o rectal, en el tratamiento o prevención
de infecciones bacterianas o protozoarias. En general, estos
5 compuestos se administran de la forma más deseable en dosis
que varían de aproximadamente 0,2 mg por kg de peso corporal
y por día (mg/kg/día) a aproximadamente 200 mg/kg/día en una
sola dosis o en dosis divididas (es decir, de 1 a 4 dosis por
día) aunque necesariamente se producirán variaciones
10 dependiendo de la especie, peso y afección del sujeto a
tratar y de la vía de administración particular elegida. Sin
embargo, lo más deseable es emplear un nivel de dosificación
que está en el intervalo de aproximadamente 4 mg/kg/día a
aproximadamente 50 mg/kg/día. Sin embargo, se producirán
15 variaciones dependiendo de la especie de mamífero, pez o ave
a tratar y de su respuesta individual a dicho medicamento,
así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del
período de tiempo e intervalo en el que se realiza dicha
administración. En algunos casos, pueden ser más que
20 adecuados niveles de dosificación menores que el límite
inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras
que, en otros casos, pueden emplearse dosis aún mayores sin
provocar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que
tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis
25 pequeñas para administrarse a lo largo del día.

Los compuestos activos pueden administrarse solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por las vías indicadas previamente, y dicha administración puede realizarse en una sola dosis o en dosis múltiples. Más particularmente, los compuestos activos pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, tabletas, grageas, caramelos duros, polvos, pulverizadores, cremas, ungüentos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse convenientemente. En general, los compuestos activos están presentes en tales formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente un 5,0% a aproximadamente un 70% en peso.

Para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata

o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con ligantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo son muy útiles para formar comprimidos agentes lubricantes como el
5 estearato de magnesio, el lauril sulfato sódico y el talco. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; incluyendo también los materiales preferidos a este respecto lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso
10 molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el compuesto activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales
15 como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones de un compuesto activo en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas
20 deben tamponarse convenientemente (preferiblemente con un pH mayor que 8) si fuera necesario y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas a efectos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas a efectos de inyección intraarticular,
25 intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas

-42-

soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los técnicos en la materia.

Además, también es posible administrar los compuestos
5 activos de la presente invención por vía tópica y esto puede hacerse por medio de cremas, jaleas, geles, pastas, parches, pomadas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Para la administración a animales distintos de los seres
10 humanos, tales como ganado vacuno o animales domésticos, los compuestos activos pueden administrarse en el pienso de los animales o por vía oral en forma de pócimas.

Los compuestos activos también pueden administrarse en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como
15 vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos activos también pueden asociarse con
20 polímeros solubles, tales como vehículos de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenilo, polihidroxietilaspártamida-fenol o poli(óxido de etileno)-
25 polilisina sustituida con restos de palmitoílo. Además, los

208 220
P

-43-

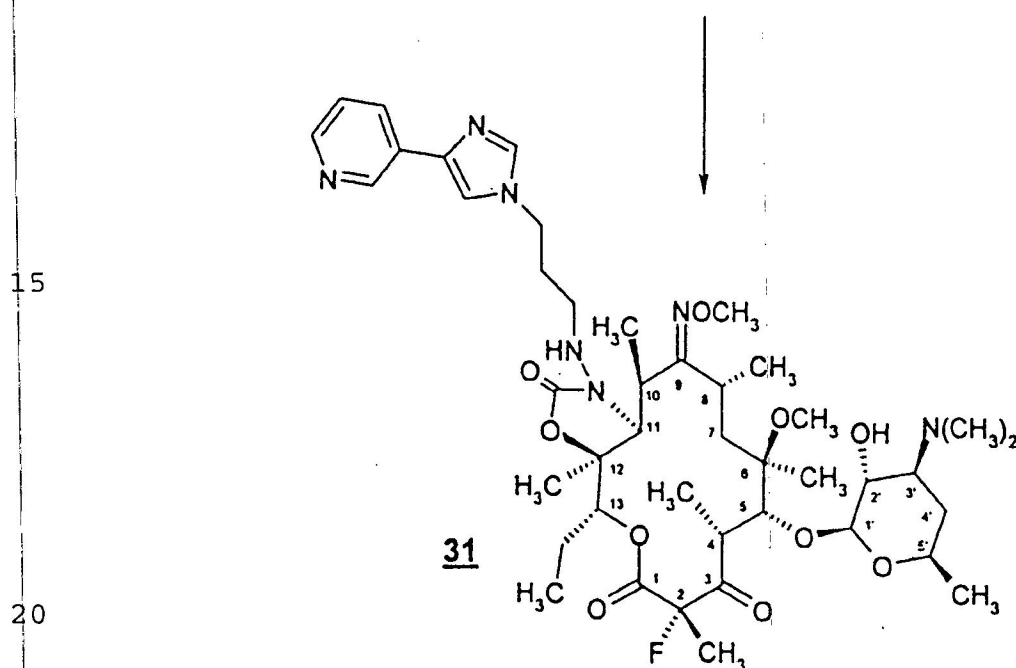
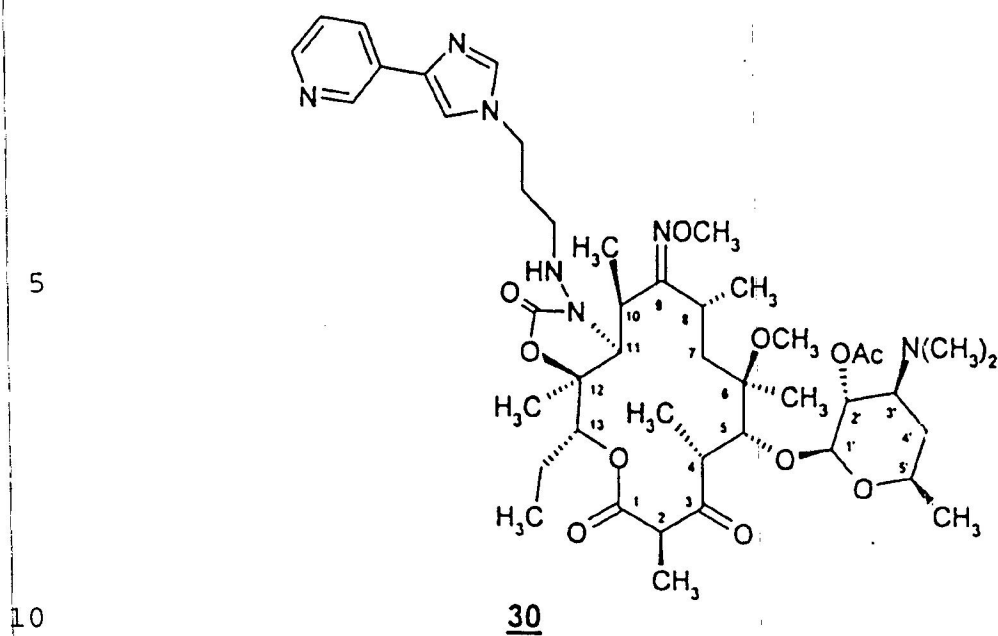
compuestos activos pueden asociarse con una clase de
polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación
controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico),
poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico) y
5 poli(ácido glicólico), poli(épsilon caprolactona), poli(ácido
hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales,
polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de
bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Los Ejemplos siguientes ilustran realizaciones
10 específicas de la invención, aunque el alcance de la
invención no quedará limitado a los Ejemplos presentados de
forma específica.

El Ejemplo siguiente ilustra una realización específica
de la invención, aunque el alcance de la invención no quedará
15 limitado al Ejemplo presentado de forma específica. En el
siguiente ejemplo, "Ac" representa un grupo acetilo, "Me"
representa un grupo metilo y "Et" representa un grupo etilo.

209 221

- 44 -



Ejemplo 1

Se añadieron, a -78°C , 1,74 ml de solución 0,5M de KHMDS en tolueno (0,87 mmol) a una solución que contenía el compuesto de fórmula 30 anterior (en la que "Ac" representa

25

210 *zr*
F

-45-

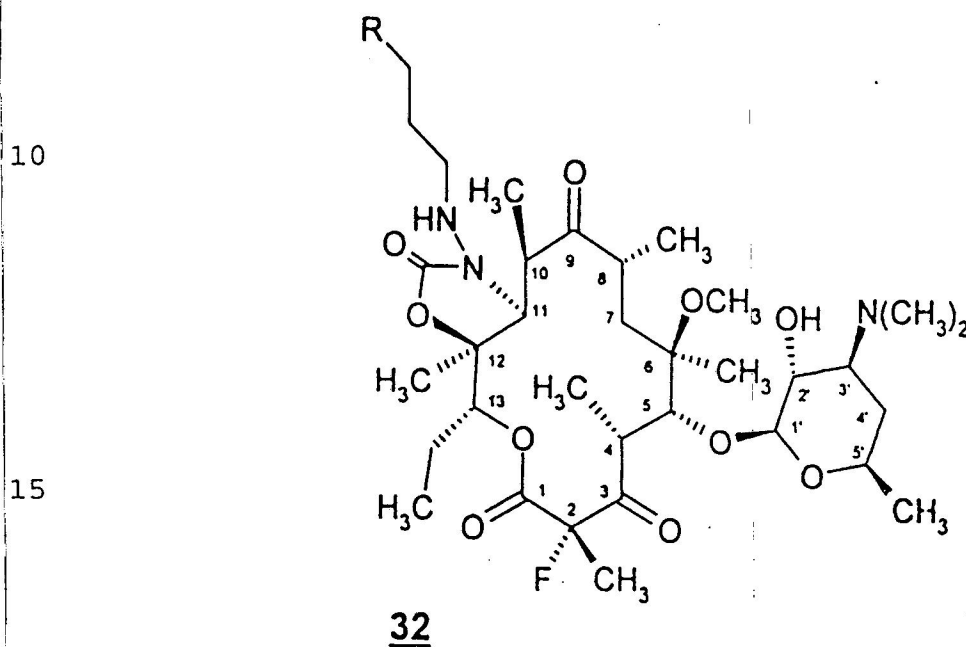
un grupo acetilo) (513 mg, 0,58 mmol) en 5,8 ml de DMF. Después de 30 minutos de agitación a -78°C , se añadió a esta solución SELECTFLUORTM (comercializado por Air Products and Chemicals, Inc., Allentown, Pennsylvania, Estados Unidos de
5 América) (236 mg, 0,87 mmol). Se añadió después de 30 minutos de agitación a -78°C SELECTFLUORTM nuevo (27 mg, 0,076 mmol). Después de otros 30 minutos de agitación a la misma temperatura, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (acetato de etilo) y se lavó con agua y salmuera. Se secó
10 sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente proporcionando 477 mg (93%) de un compuesto que corresponde a la fórmula 31 anterior, salvo porque tenía el grupo hidroxilo de C-2' protegido con un grupo acetilo.

Este material se disolvió en 50 ml de MeOH y se calentó
15 hasta 50°C durante toda la noche. La evaporación del disolvente y la cromatografía sobre SiO_2 proporcionaron el compuesto de fórmula 31 (que corresponde al compuesto de fórmula 2 citado antes en el que R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno H); RMN (CDCl_3 , δ) 8,93 (1H, d), 8,42 (1H, dd), 8,04 (1H, dd), 7,57 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 6,13 (1H, s),
20 4,89 (1H, dd), 4,28 (1H, d), 4,19 (2H, m), 4,07 (1H, d), 3,69 (3H, s), 3,66 (1H, s), 3,56 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,24 (1H, m), 2,76 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,36 (6H, s), 1,93 (2H, m), 1,74 (3H, d), 1,76-1,20 (6H, m),
25 1,49 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,27 (3H, d), 1,22 (3H, d), 1,11

(3H, d), 0,98 (3H, d), 0,83 (3H, t).

Ejemplo 2.

5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 2 anterior, se preparó un compuesto que correspondía a la fórmula 1, en la que X^1 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-$, X^2 es $=\text{NOCH}_3$, R^8 es H, R^9 es CH_3 , R^{10} es CH_2CH_3 , R^{11} es F y R^{12} es 4-(piridin-3-il)-imidazol-1-ilo. EM 874 (M+1).



Los siguientes ejemplos, que tenían cada uno una estructura según la fórmula 32 anterior, se prepararon siguiendo el procedimiento siguiente, que describe la preparación del compuesto del ejemplo 3. Los ejemplos 4 a 10 se prepararon usando el mismo procedimiento y usando un compuesto heterocíclico apropiado en lugar de fenil imidazol.

Ejemplo 3

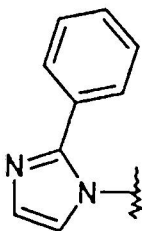
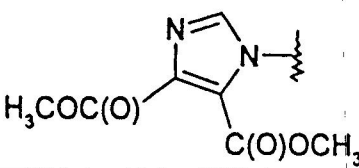
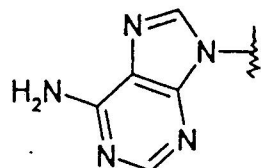
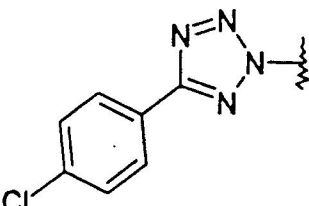
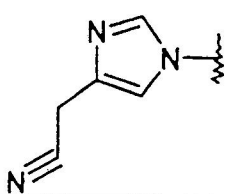
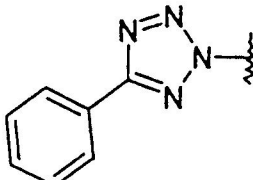
Se añadieron 12,7 μ l de acroleína al 90% (0,171 mmol) a una solución del compuesto 10 (100 mg, 0,155 mmol) y fenil imidazol (67,0 mg, 0,465 mmol) en 1,5 ml de ácido acético.

5 La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió entonces cianoborohidruro sódico (46,7 mg, 0,775 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se diluyó con

10 NaOH. La solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno reunida se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por TLC (cromatografía de capa fina) (cloruro de metileno al 89%- metanol al 10% -hidróxido

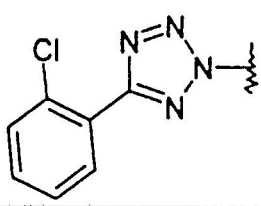
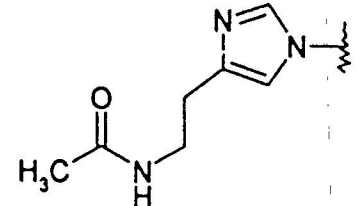
15 amónico al 1%), proporcionando 6 mg (5% de rendimiento) del Ejemplo 3.

213 275

Ejemplo	R	Espectro de Masas (M+1)
3		830
4		870
5		821
6		867
7		793
8		832

214 276

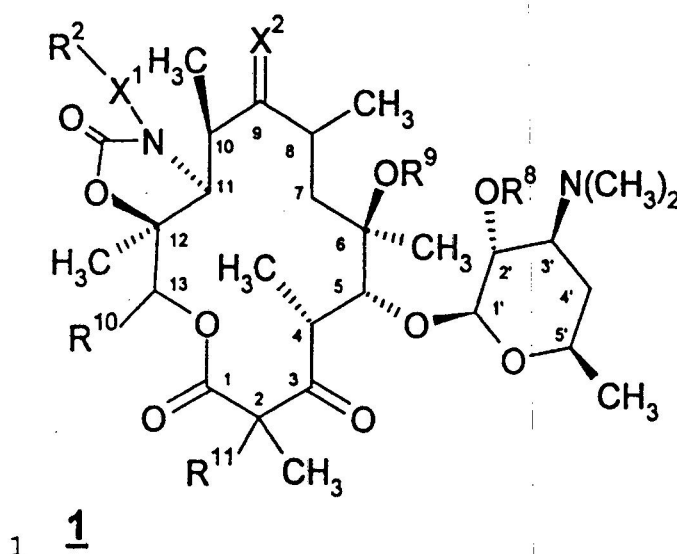
-49-

9	 <chem>Clc1ccccc1c2nn[nH]2</chem>	867
10	 <chem>CC(=O)NCCc1ccn[nH]1</chem>	839

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. [MODIFICADA] Un compuesto de fórmula



o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^1 es O, $-CR^4R^5-$ o $-NR^4-$;

X^2 es $=O$ u $=NOR^1$;

R^1 es H o alquilo C_1-C_{10} , estando de 1 a 3 átomos de carbono de dicho alquilo opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, S y $-N(R^4)-$, y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, alcoxi C_1-C_{10} , alcanóilo C_1-C_{10} , halógeno, nitro, ciano, heterociclilo de 4 a 10 miembros, alquilo C_1-C_{10} , $-NR^4R^5$, arilo C_6-C_{10} , $-S(O)_n(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, siendo n un número entero que varía de 0 a 2 y $-SO_2NR^4R^5$;

R^2 es $-(CR^4R^5)_n$ (heterociclo de 4 a 10 miembros) o $-(C-R^4R^5)_n$ (arilo C_6-C_{10}), siendo n un número entero de 0 a 6,

[Handwritten mark]

estando de 1 a 3 grupos R^4 o R^5 del resto $-(CR^4R^5)_n-$ de los grupos R^2 anteriores opcionalmente sustituidos con un sustituyente halógeno, y estando los restos heterocíclicos y arilo de los grupos R^2 anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^3 ;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6C(O)NR^1R^7$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, $-SO_2-NR^6R^7$, $-S-(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), siendo j un número entero de 0 a 2, $-(CR^1R^2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), siendo cada uno de q y t , independientemente, un número entero de 0 a 5, estando 1 ó 2 átomos de carbono del anillo de los restos heterocíclicos de los grupos R^3 anteriores opcionalmente sustituidos con un resto oxo ($=O$) y, estando los restos alquilo, alqueno, alquino, arilo y heterocíclico de los grupos R^3 anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), siendo t un número entero de 0 a 5;

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ;

cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , $-(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}), y $-(CR^4R^5)_t$ -
 5 (heterociclo de 4 a 10 miembros), siendo t un entero de 0 a 5, estando 1 ó 2 átomos de carbono del anillo del grupo heterocíclico opcionalmente sustituidos con un resto oxo ($=O$), y estando los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los grupos R^6 y R^7 anteriores opcionalmente sustituidos con 1
 10 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, $-NR^4R^5$, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , hidroxí y alcoxi C_1-C_6 ;

R^8 es H, $-C(O)$ (alquilo C_1-C_6), bencilo,
 15 benciloxicarbonilo o (alquil C_1-C_6)₃sililo;

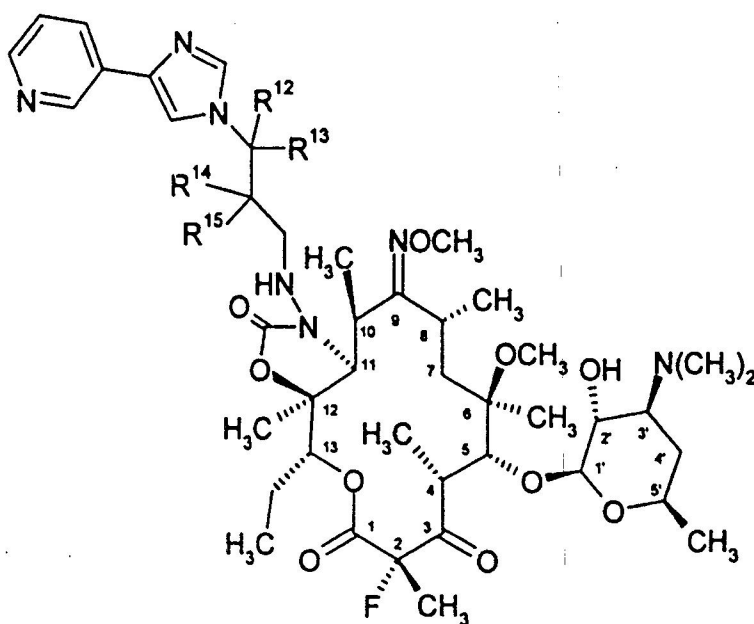
R^9 es alquilo C_1-C_6 ;

R^{10} es H o alquilo C_1-C_{10} ; y

R^{11} se selecciona de cloro, bromo, yodo, fluoro y ciano;

con la condición de que cuando X^2 es $=O$, entonces R^{11} es
 20 ciano, o de 1 a 3 de los grupos R^4 o R^5 del resto $-(CR^4-R^5)_n$ de los grupos R^2 citados antes son alquilo C_1-C_6 o están reemplazados por un sustituyente halógeno.

2. [MODIFICADA] Un compuesto de fórmula 2 de acuerdo con la reivindicación 1:



2

2

10

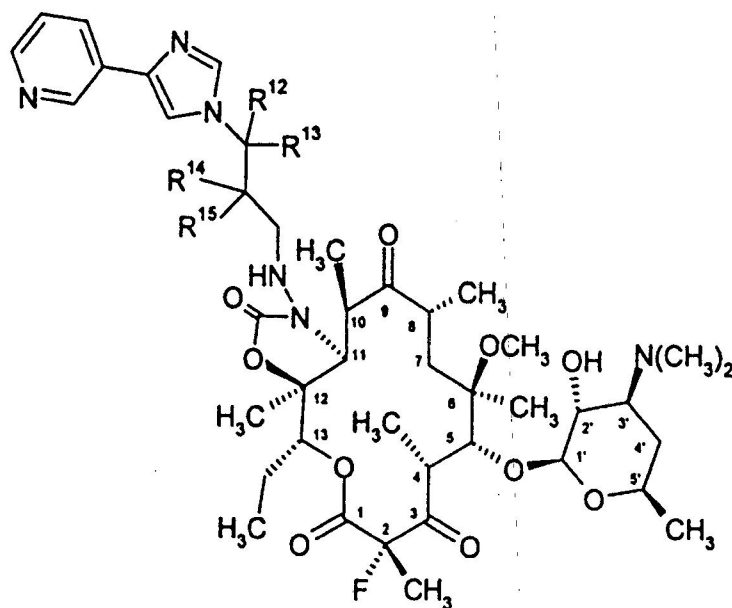
o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} se selecciona, independientemente, de H, halógeno, metilo y etilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^{14} y R^{15} son ambos H y cada uno de R^{12} y R^{13} se selecciona, independientemente, de H y metilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} es H.

5. [MODIFICADA] Un compuesto de fórmula 3 de acuerdo con la reivindicación 1:

219
231



3

3

o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} se selecciona, independientemente, de H, halógeno, metilo y etilo, con la condición de que al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} no sea H.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R^{14} y R^{15} son ambos H, R^{12} es metilo y R^{13} se selecciona de H y metilo.

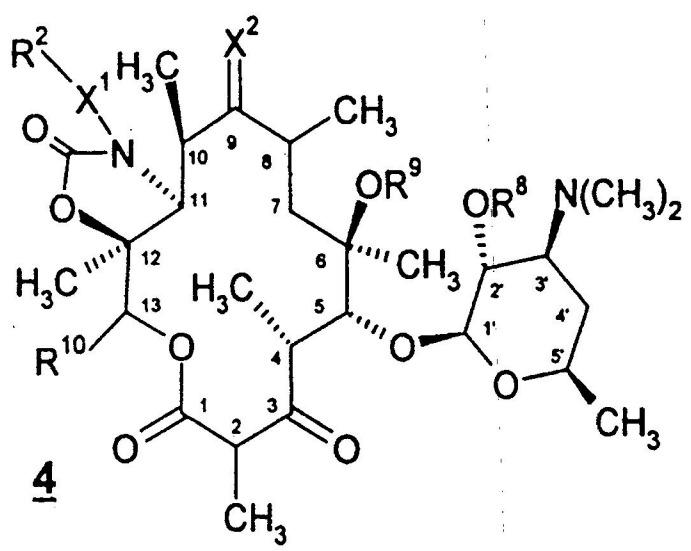
7. Una composición farmacéutica [para el tratamiento de un trastorno seleccionado de una infección bacteriana, una infección protozoaria, o un trastorno relacionado con una infección bacteriana o una infección protozoaria en un mamífero, pez o ave,] que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un procedimiento para tratar un trastorno seleccionado de una infección bacteriana, una infección protozoaria, o un trastorno relacionado con una infección

[Handwritten mark]

bacteriana o una infección protozoaria en un mamífero, pez o ave, que comprende administrar a dicho mamífero, pez o ave una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

9. Un procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{11} es un grupo halógeno, que comprende tratar un compuesto de fórmula



en la que R^8 , R^9 , R^{10} , X^1 , X^2 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1, con un agente de halogenación.

221 233

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : C2203460 C2200002

Folios: -67.

Fecha (AMD): 2000-06-21 18:16:28

Tramite : C22 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

MONEDERO OFICIAL DE CAJA : 16,063
: MARZO 7 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALMO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	950535	16,445,000.00

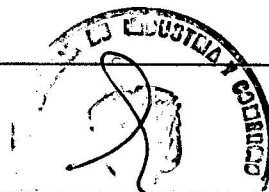
***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA 12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	68,000.00
TOTAL :	\$ 68,000.00

SESENTA Y OCHO MIL PESOS

RECIBIBLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

222 234
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02203460 02203032

Folios: 67

Fecha (AMD): 2000-05-21 16:16:28

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 221
FECHA : ENERO 4 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	871962	04/01/2000	53,815,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	45,000.00
TOTAL :		\$ 45,000.00

SON: CUARENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 222
FECHA : ENERO 4 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	871962	04/01/2000	53,815,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	45,000.00
TOTAL :		\$ 45,000.00

SON: CUARENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 236

Radicación no 00-3460

Concepto Técnico no 340

Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/71

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

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 28- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-l).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-j).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s) * Se anexa nuevo capítulo descriptivo folios 197 a 227 * Se anexa nuevo capítulo reivindicatorio folios 227 a 232. * Se anexa nuevo extracto para publicación folio 175; * Se anexa nueva tarjeta de archivo temático folio 172.

EXAMINADOR TÉCNICO
202039

Bogotá D. C., 6 Marzo / 2002



225

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

Folio 237

416
2002-04-242020
Bogotá, D.C.Doctor(a)
CARLOS R OLARTE
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-3460
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	476
	Folios	001

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

Cúmplase

Dado en Bogotá, D.C., a los

11 MAR. 2002


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 08-04-04 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 515 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 29-04-02. El término hábil señalado por la ley expiró el 29-07-02 y SI ☐ NO ☒ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202039

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