

AS 04.459



REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



00 90190

STUD
NTE L
NCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion: 00090190 00000000

Folios: 49

Fecha (AMD): 2000-11-24 17:14:30

Tramite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

AstraZeneca AB

No de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Suecia

Departamento o Estado

Ciudad

Sodertälje

Dirección

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección

Cra 7 No 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Michael Barry Gravestock, Kenneth Edwin Herbert,

Angela Charlotte Currie, Debra Ainge, David Simon

Dirección y Domicilio

Ennis

Boston, Macclesfield Works, Macclesfield Works,

Identificación

Loughborough, Loughborough, Gran Bretaña, (Respect.)

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

PROCESOS QUIMICOS E INTERMEDIARIOS

PRIORIDAD REIVINDICADA
BAJO EL CONVENIO DE PARIS

SI ☒

NO ☐

(33) País GB

(32) Fecha 99-12-03

(31) No Solicitud 9928499.4

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/422, 31/445

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

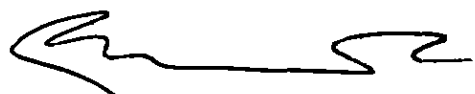
2

Suministrar procesos químicos e intermediarios químicos que son útiles en la formación selectiva de un grupo primario mono-fosforilo (-OPO(OH₂)) en un sistema que contiene terminal 1,2-diolpropanol (HO-CH₂CH(OH)-CO-), y con procesos químicos e intermediarios químicos y procesos para su fabricación.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Juridica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S I C	☐
Recibo de la tasa respectiva \$608 000 (Recibo No 65.588)	☒
Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	☐
Traducción oficial	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☐
Extracto para resumen o para publicación según formato	☐
Arte final 12 x 12 cms	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD



FIRMA DEL APODERADO

Noviembre 23, 2000
CPB/hsr
CC. 170 322 de Btá TP No.1003 del C S J.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT . 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA . 65 588
FECHA . OCTUBRE 20 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00090190 00000000 Folios 49
Fecha (AMD): 2000-11-24 17 14 30
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr. PAGO
RAMIRO CASTRO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2694116	1.824.000.00
RAMIRO CASTRO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2694118	2.888 000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608 000 00
	TOTAL	\$ 608 000 00

SON. SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE . _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



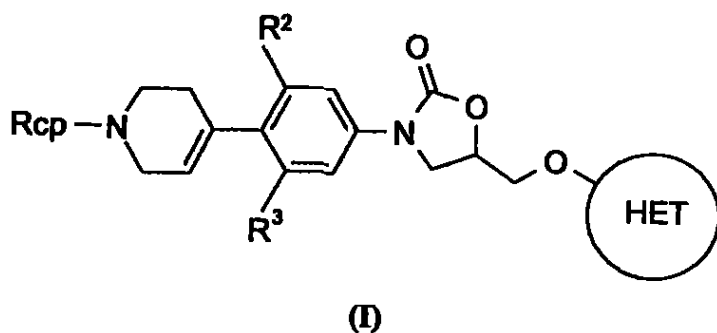
Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D C ,Colombia

4th

PROCESOS QUÍMICOS E INTERMEDIARIOS

La invención se relaciona con procesos químicos e intermediarios químicos. Más particularmente, se relaciona con procesos e intermediarios que son útiles en la formación selectiva de un grupo primario monofosforilo en un sistema que contiene terminal-1,2-diol-propanoil, más particularmente algunos oxazolidinona agentes bacterianos anti-Gram positivos que contienen dicha funcionalidad. La invención también se relaciona con procesos para la fabricación de dichos intermediarios y a procesos para la fabricación de dichos compuestos de oxazolidinona que utilizan dichos intermediarios.

La Solicitud de Patente Internacional Copendiente No GB99/01753 (WO 99/64417) describe una nueva clase de compuestos antibacterianos de oxazolidinona que son efectivos como agentes bacterianos anti-Gram positivos, y algunos procesos para su preparación. De los compuestos divulgados, aquellos de la fórmula (I) se incluyen.



donde

HET es un anillo heteroarilo C enlazado de 5 miembros que contiene 2 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, cuyo anillo es opcionalmente sustituido sobre un átomo de carbono disponible por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de (1-4C)alquil, amino, (1-4C)alquilamino, (1-4C)alcoxi y halógeno,

2 5
X

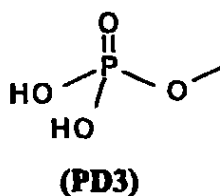
y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (teniendo en cuenta que el anillo no se cuaterniza consecuentemente) por (1-4C)alquil,

R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno o flúor;

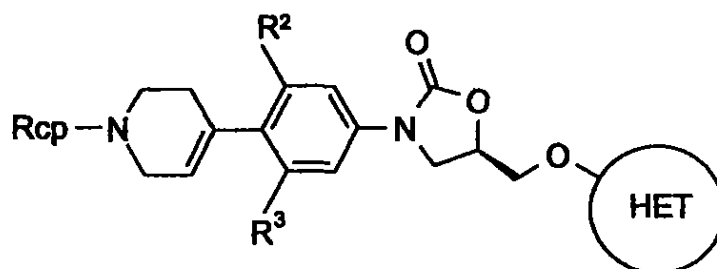
Rcp es de la formula $R^{13P}CO-$ (donde R^{13P} es (1-10C)alquil sustituido por dos o más grupos hidroxí, 2 de los cuales están en una orientación 1,2-diol, es decir, hay un alcohol primario terminal con un alcohol secundario adyacente), o sales farmacéuticamente aceptables, o sus ésteres hidrolizables en vivo

De los compuestos de arriba, se prefieren aquellos donde HET es (no sustituido) isoxazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, isotiazol-3-il o 1,2,5-tiadiazol-3-il.

Los ésteres hidrolizables en vivo incluyen compuestos de fórmula (1) y (I-1) donde cualquier grupo libre hidroxí forma independientemente un éster fosforilo de la formula (PD3):



De los compuestos de fórmula (I), aquellos de fórmula (I-1) son enantiómeros antibacterianos farmacéuticamente activos. Los enantiómeros puros ilustrados en (I-1), o mezclas de los enantiómeros 5R y 5S, por ejemplo una mezcla racémica se incluyen en GB99/01753. Si se utiliza una mezcla de enantiómeros, una mayor cantidad (dependiendo de la relación de los enantiómeros) se requerirá para lograr el mismo efecto del mismo peso del enantiómero farmacéuticamente activo. Para evitar dudas el enantiómero ilustrado abajo es el enantiómero 5R.



(I-1)

Adicionalmente, algunos compuestos de la fórmula (I) y (I-1) pueden tener otros centros quirales. Deberá entenderse que la invención comprende todos estos isómeros ópticos y diastereos, y mezclas racémicas, que poseen actividad antibacteriana. Es bien conocido en el arte como preparar las formas ópticamente activas (por ejemplo mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis quiral, mediante resolución enzimática, mediante biotransformación o mediante separación cromatográfica) y como determinar la actividad antibacteriana.

De los anteriores compuestos de fórmula (I) y (I-1), 5(R)-isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1-(2(S)-hidroxi-3-fosforil-propanoil)-1,2,5,6-tetra-hidropirid-4-il)-3,5difluorofenil)oxazolidin-2-ona (aquí en adelante el "dicho compuesto") se prefiere especialmente.

La preparación del dicho compuesto se describe en GB99/01753, y la preparación se ilustra en el Esquema que se acompaña aquí (titulado "Ruta Existente"). La preparación descrita incluye aislamiento del compuesto primario mono fosforilo (Ejemplo Intermedio 15) a partir de una mezcla de compuestos (incluyendo, por ejemplo, compuestos bisfosforilo y fosforilo cíclico) mediante el uso de Cromatografía de líquido de Presión Media utilizando acetato de etilo como el eluyente.

87

Otros compuestos de fórmula (I) y (I-1) de arriba pueden prepararse utilizando química análoga. La química detallada y las condiciones de reacción empleadas se describen en los Ejemplos no limitativos que se acompañan, o están dentro de la experiencia del químico ordinario orgánico/médico (ver también WO 97/30995, cuyas secciones relevantes del proceso se incorporan aquí, para detalles en la preparación de algunos intermediarios)

La solicitud de Patente Internacional copendiente No. GB99/01753 divulga que para un compuesto de fórmula (I) y (I-1) que contiene un número de grupos libres hidroxilo, aquellos grupos no convertidos en una funcionalidad de prodroga puede protegerse (por ejemplo, utilizando un grupo t-butildimetilsililo), y posteriormente desprotegerse. Además, los métodos enzimáticos pueden utilizarse para fosforilar o desfosforilar selectivamente las funcionalidades alcohol. Las prodrogas que contienen grupos (PD3) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) y (I-1) que contiene adecuados grupos hidroxilo con un agente de fosforilación adecuadamente protegido (por ejemplo, que contiene un grupo libre cloro o dialquilamino), seguido por oxidación (si es necesario) y desprotección.

La "Ruta Existente" al dicho compuesto, aunque satisfactoria, no es particularmente adecuada para la fabricación de grandes cantidades de dichos productos. Hay un gran número de etapas químicas, y como tales, pérdidas en logros en cada etapa pueden contribuir en el obtenido total del producto final no óptimo. La selectividad de la reacción es importante y puede impactar en el logro del producto deseado obtenido. Pobre selectividad puede además llevar a la formación de no deseados productos colaterales que requieren ser retirados. Existe consecuentemente una

necesidad de divisar rutas químicas que son eficientes y hagan buen uso de materiales e intermediarios en bruto. En particular, la "Ruta Existente" tiene dificultades potenciales asociadas con la formación selectiva, en buen obtenido, de la fracción primaria mono-fosforilo/secundaria hidroxil. Dichas dificultades de preparación se encuentran en la preparación de cualquier grupo primario mono-fosforilo en un sistema que contiene un terminal-1,2-diol-propanoil.

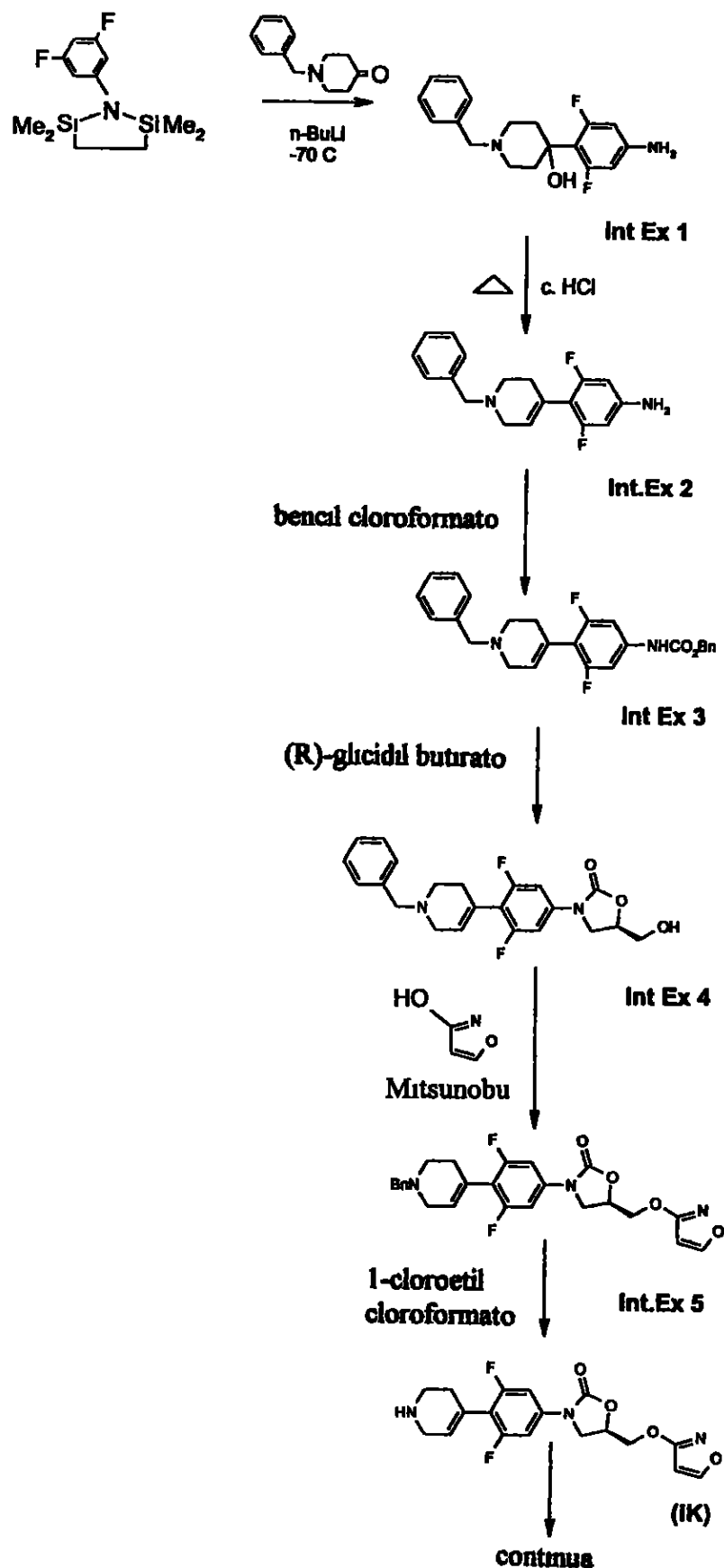
Aparte de la "Ruta Existente", otras rutas al dicho compuesto (y por analogía a otros compuestos de fórmula (I) y (I-1)) son posibles. Estos incluyen, por ejemplo,

- (i) una reacción de etapa final de 3-hidroxi-oxazolidinona con la hidroximetil-oxazolidinona (con el lado a mano izquierda de la molécula ensamblada),
- (ii) la reacción de la piperidina del lado a mano izquierda (que tiene un grupo 4-triflato o 4-enol fosfato) con un 4-fenil metalado oxazolidinona (tal como un compuesto 4-estaño con el lado a mano derecha de la molécula ensamblada) utilizando química de acoplamiento Pd o Ni,
- (iii) la reacción de una piridina de lado izquierdo (o piridina N-óxido) que tiene, por ejemplo, un grupo libre 4-cloro, con una 4-(metalofenil)oxazolidinona (con el lado a mano derecha de la molécula ensamblada), seguido por la reducción de la piridina a una 1,2,5,6-tetrahidropiridina
- (iv) la reacción de una piridina de lado izquierdo que tiene un grupo 4-ácido bórico, con una 4-(grupo libre)fenil oxazolidinona (con el lado a mano derecha de la molécula ensamblada) utilizando química Pd, seguido por la reducción de la piridina a una 1,2,5,6-tetrahidropiridina.

Adecuados grupos libres incluyen halo (por ejemplo iodo, bromo, cloro), triflato o enol fosfato

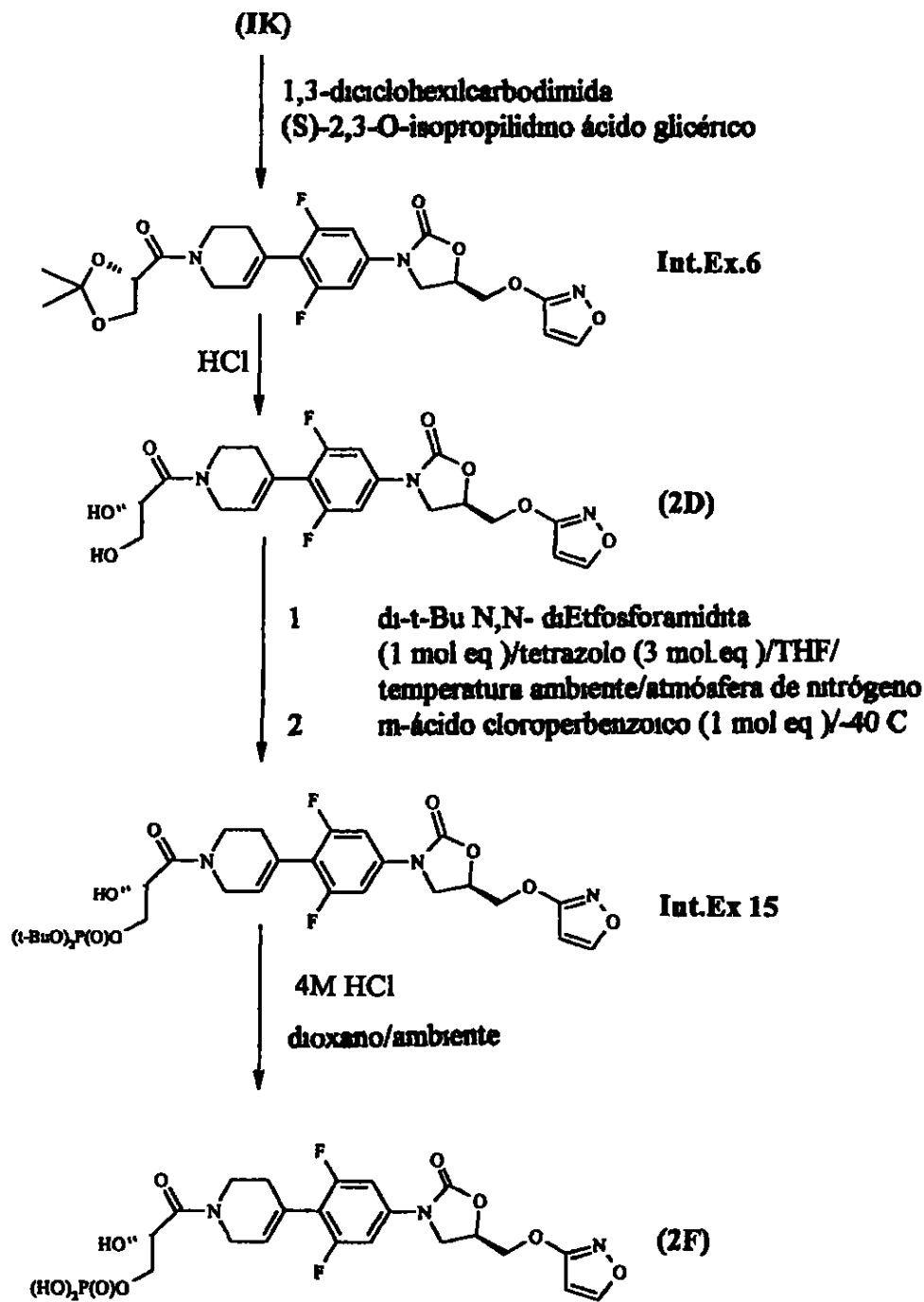
9

Esquema – Ruta Existente



10

Esquema – Ruta Existente (continuación)



Notas.

1. La anilina protegida utilizada como el material inicial de partida puede alternativamente protegerse como -N-[SiR₃]₂ donde cada R es independientemente un grupo (1-4C)alquil, por ejemplo -N-(SiMe₃)₂.

11
X

Hemos descubierto ahora un número de procesos adicionales, convenientes y útiles, para la fabricación de dicho compuesto (y por analogía otros compuestos de fórmula (I) y (I-1)), que reduce y/o converge el número de etapas de reacción y reduce o retira la necesidad de la purificación cromatográfica de intermediarios y/o productos finales. La invención también se relaciona con la aplicación de la química aquí descrita a cualquier sistema que requiere la formación de un grupo primario mono-fosforilo en un sistema que contiene terminal-1,2-diol-propanoil (tal como, por ejemplo, 2,3-dihidroxi-propanoil y 3,4-dihidroxi-2-oxobutil) En particular, la invención se relaciona con dichos sistemas que contienen 1,2-diol-propanoil en un compuesto de fórmula (I) y (I-1), y más particularmente a dicho compuesto

La invención también se relaciona con sistemas que contienen 1,2-diol-propanoil en un compuesto de fórmula (I) y (I-1) donde HET es un anillo heteroarilo C-enlazado de 6 miembros que contiene 1 o 2 N, cuyo anillo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo C disponible (teniendo en cuenta que cuando el átomo N es adyacente al enlace, no hay sustitución en ningún átomo C que es adyacente a este átomo N) por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de (1-4C)alquil, amino, (1-4C)alquilamino, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alcoxycarbonil y halógeno Preferidos anillos heteroarilo de 6 miembros son piridin-2-il, piridazin-3-il o pirazin-2-il.

La invención también se relaciona con sistemas que contienen 1,2-diol-propanoil en un compuesto de fórmula (I) y (I-1) donde HET es un anillo heteroarilo C-enlazado de 5 o 6 miembros tal como se describe aquí, donde el enlace al anillo de oxazolidinona es vía un enlace tiometil(-

12
✓

$\text{CH}_2\text{-S-}$) más que un enlace oximetil($-\text{CH}_2\text{-O-}$) (ver la reivindicación 2 para los compuestos de fórmula (I-2)).

La invención puede también utilizarse en sistemas que contienen 1,2-diol-propanoil en un compuesto de fórmula (I) y (I-1) donde HET es un anillo C-enlazado heteroarilo de 5 o 6 miembros como se describe en WO 00/21960 (incorporada aquí a modo de referencia), donde el enlace al anillo de oxazolidinona es vía un enlace aminometil ($-\text{CH}_2\text{-NH}_2-$).

En los Esquemas que se acompañan, las condiciones indicadas son para ilustración. En los Esquemas, se ha hecho referencia a los grupos de protección. Para ejemplos de grupos de protección ver uno de los muchos textos generales al respecto, por ejemplo, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica" de Theodora Green (editor: John Wiley & Sons). Los grupos de protección pueden utilizarse y retirarse mediante cualquier método conveniente tal como se describe en la literatura o se conoce por parte del químico experto como apropiado para el retiro del grupo de protección en cuestión, dichos métodos que se escogen en forma tal de efectuar el retiro del grupo de protección con mínimo disturbio de los grupos en cualquier parte en la molécula.

Intermediarios (Esquemas IA a IC)

En la modalidad se proporcionan algunos intermediarios útiles, y procesos para su preparación, en particular, los compuestos (IE), (IF) y (IK), y los Esquemas mostrados en 1A, 1B y 1C. Los Esquemas pueden volverse genéricos para cubrir otros compuestos análogos de fórmula (I) y (I-1).

10
13

Química diol (Esquemas 2A a 2C)

En otra modalidad se proporciona un proceso para la preparación de 5(R)-isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1-(2(S)-hidroxi-3-fosforilo-propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona (el "dicho compuesto" - (2F)) que comprende los pasos ilustrados en uno cualquiera de los Esquemas acompañantes 2A a 2C

Los Esquemas pueden volverse genéricos para cubrir otros compuestos análogos de fórmula (I) y (I-1) y (I-2) mencionados aquí (ver reivindicación 2 para (I-2)) Adicionalmente, la invención también se relaciona con la aplicación de la química descrita aquí a cualquier sistema que requiere de la formación de un grupo primario mono-fosforilo ($-OPO(OH)_2$) en un sistema que contiene terminal-1,2-diol-propanoil ($HO-CH_2CH(OH)-CO-$)

Un proceso particularmente preferido es aquel ilustrado en el Esquema 2B Consecuentemente, el uso del ácido hidroxil (2H) permite la formación de una especie primaria protegida 1,2-diol ($PgOCH_2CH(OH)-CO-$, donde Pg es un grupo de protección adecuado para los alcoholes de protección y retirable mediante ácido, tal como, por ejemplo, t-butilo, como en el Compuesto (2I) en el caso del dicho compuesto) Esto permite entonces la formación del compuesto secundario fosforilo (el cual puede ser opcionalmente protegido, por ejemplo en la forma de un éster de fosfato, tal como el éster t-butilo como en el Compuesto (2J) en el caso del dicho compuesto) Ante el tratamiento con ácido el alcohol primario protegido se desprotege y el compuesto secundario fosforilo (se desprotege como es apropiado y) se vuelve a disponer favorablemente (posiblemente vía un intermediario cíclico) al compuesto primario

141

fosforilo para dar una funcionalidad $(HO)_2OPO-CH_2CH(OH)-CO-$ (Compuesto (2F) en el caso del dicho compuesto).

En una modalidad preferida el compuesto secundario fosforilo está en forma de un éster de fosfato. Un compuesto secundario fosforilo adecuado para utilización en el proceso puede obtenerse, por ejemplo, mediante química de fosforilación estándar, por ejemplo como se describe aquí, utilizando tert-butil tetraetilfosforodiimida, o utilizando oxiclورو fosforoso o $(EtO)_2POCl$.

Química de Acoplamiento (Esquemas 3A a 3D)

En una adicional modalidad se proporciona un proceso para la preparación de 5(R)isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1-(2(S)-hidroxi-3-fosforilo-propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil) oxazolidin-2-ona que comprende los pasos ilustrados en uno cualquiera de los Esquemas que se acompañan 3A a 3D. Los Esquemas pueden volverse genéricos para cubrir otros compuestos análogos de fórmula (I) y (I-1) y (I-2) mencionados aquí.

El Esquema 3C se prefiere particularmente, y ofrece el uso ventajoso del ácido hidroxil (2H) para dar el alcohol primario protegido, y luego la selectiva fosforilación secundaria para dar (3D), seguido por acoplamiento, y luego desprotección del alcohol primario protegido y arreglo predominante del compuesto secundario fosforilo compuesto al compuesto primario fosforilo. Sobre todo, el Esquema 3C ofrece una ruta particularmente favorable al dicho compuesto, que comprende etapas de reacción comparativamente pocas en una forma convergente.

12 15

La reacción de acoplamiento de los Esquemas 3A a 3D puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo, $n\text{BuLi}$ a -70°C calibre, en un solvente o diluyente inerte adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano (THF), tetrahidropirán, diglima o tolueno. Un solvente preferido es una mezcla de THF y tolueno. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 100 a -70°C , convenientemente a o cerca de -70°C .

El acoplamiento de los Esquemas 3A a 3D puede llevarse a cabo también vía química de Grignard, utilizando, por ejemplo, un apropiado compuesto 4-bromo-fenil en lugar de (IF).

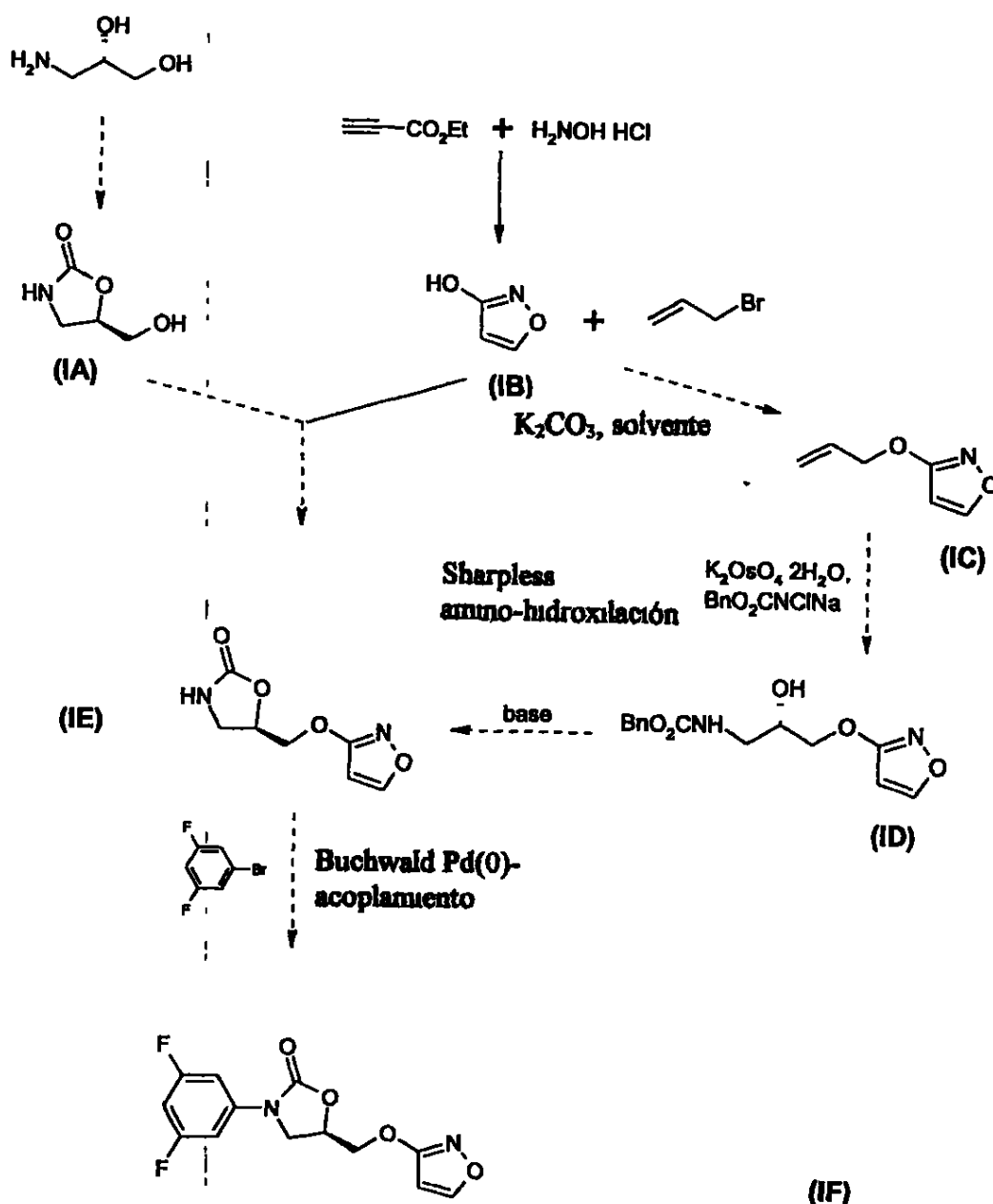
Los materiales de partida para las reacciones aquí descritas pueden obtenerse como se describe aquí, o por analogía con dichos métodos, o mediante procedimientos estándares de química orgánica.

Los procesos e intermediarios descritos aquí se ilustran dentro de los Ejemplos no limitantes que se acompañan los cuales se proporcionan con propósito de ilustración únicamente.

De acuerdo con una adicional característica De acuerdo con una adicional característica de la invención se proporciona el uso de un intermediario tal como se describe aquí para la fabricación de un compuesto de fórmula (I) y (I-1) (o del dicho compuesto)

Esquema 1A - Rutas a Intermedarios

5(R)-Isoxazol-3-iloximetil-3-(3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona



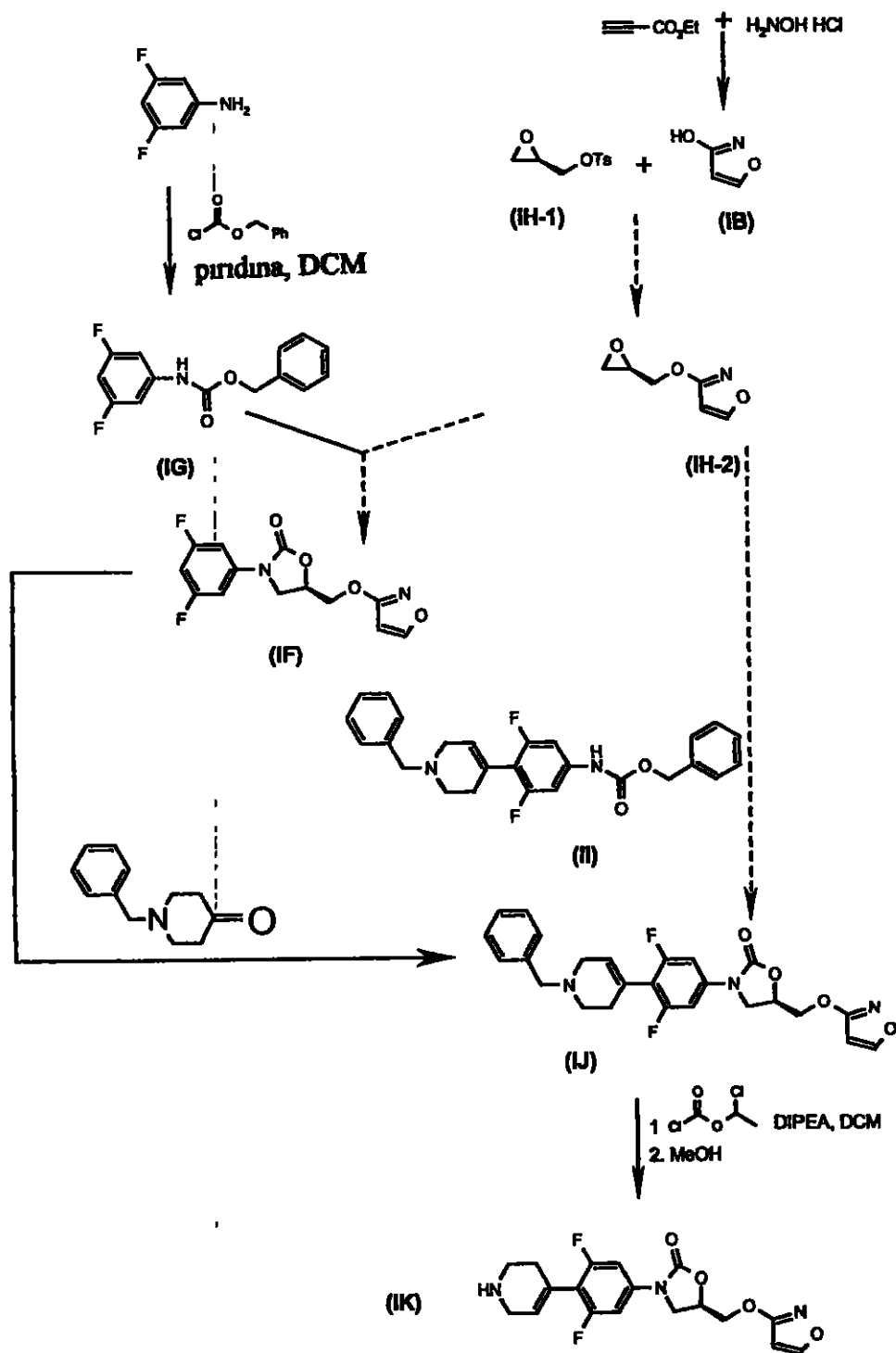
Notas

- Intermedarios (IE) y (IF) son los intermedarios preferidos, especialmente (IF)
- En la reacción de (IB) a (IC), y de (IE) a (IF), un grupo libre diferente a Br se puede también utilizar. Para la reacción de (IB) a (IC), alcohol alilil puede utilizarse y la sustitución realizarse en un sentido inverso al conocido con un grupo libre (por ejemplo cloro o mesilato) sobre (IB)

Esquema IB - Rutas a Intermedarios

5(R)-Isoxazol-3-iloximetil-3-(3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

5(R)-Isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona



13

Notas

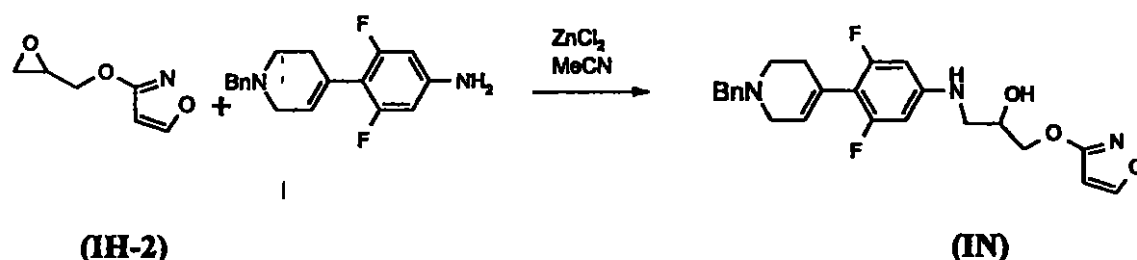
- 1 Nosilato y mesilato pueden también utilizarse en lugar de tosilato en el epóxido (IH-1) Preferiblemente se utiliza nosilato
- 2 Grupos de protección diferentes a bencil (por ejemplo t-BOC) pueden también utilizarse en los compuestos (II) & (IJ).
- 3 La integridad chiral de (IH) y (IF) puede determinarse mediante chiral HPLC o chiral nmr de elevación
4. Para detalles sobre la preparación de (IB) ver el Ejemplo 1 aquí posteriormente.

En la reacción de (IB) con el epóxido (IH-1) el Ejemplo 1 aquí posteriormente muestra retención de estereoquímica, es decir (R)- y (S) glicidil nosilato dio, respectivamente, producto (R)-, (S)glicidil éter sin embargo, si la capacidad chiral no se retiene en una reacción tal entonces el otro isómero epóxido puede utilizarse como un material de partida Si se obtiene un racemato, la resolución/cromatografía chiral puede utilizarse para obtener el isómero deseado

- 5 La reacción de (IG) con (IH-2) se realiza en presencia de una base tal como n-BuLi. Bases más débiles se prefieren, tal como trietilamina, Triton-B (TM) y CsF (ver Tetrahedron, 55, 14381 (1999))
- 6 DIPEA es di-isopropil-etilamina

Esquema IC - Rutas a intermediarios

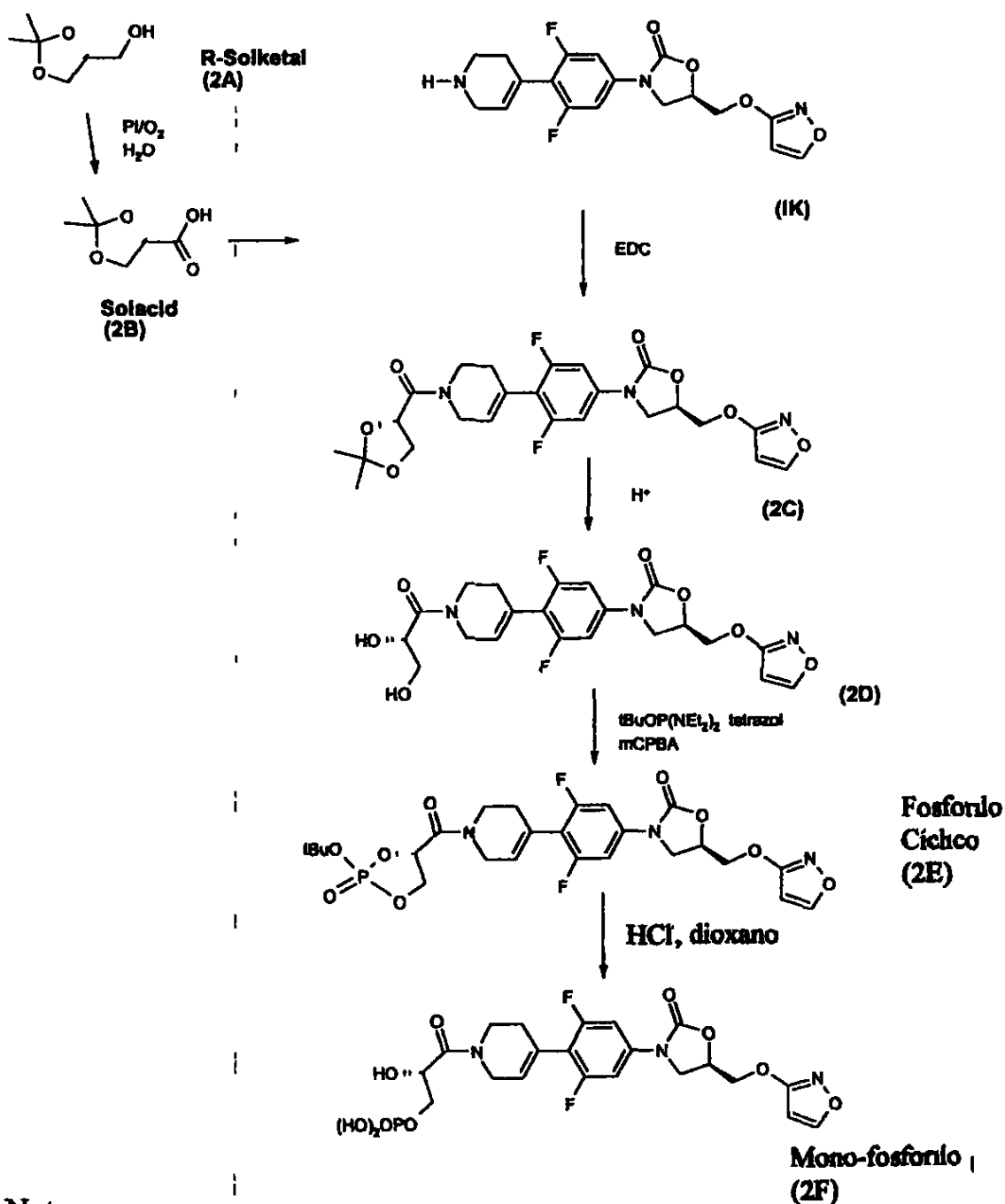
1-[4-(1-Bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluoro-fenilamino]-3-(isoxazol-3-iloxi)-propan-2-ol



Notas

1 (IN) puede tratarse con, por ejemplo, fosgeno o dimetilcarbonato para formar el anillo oxazolidin-2-ona.

Esquema 2A – Química Diol. Ruta a diol y química de fosforilo cíclico

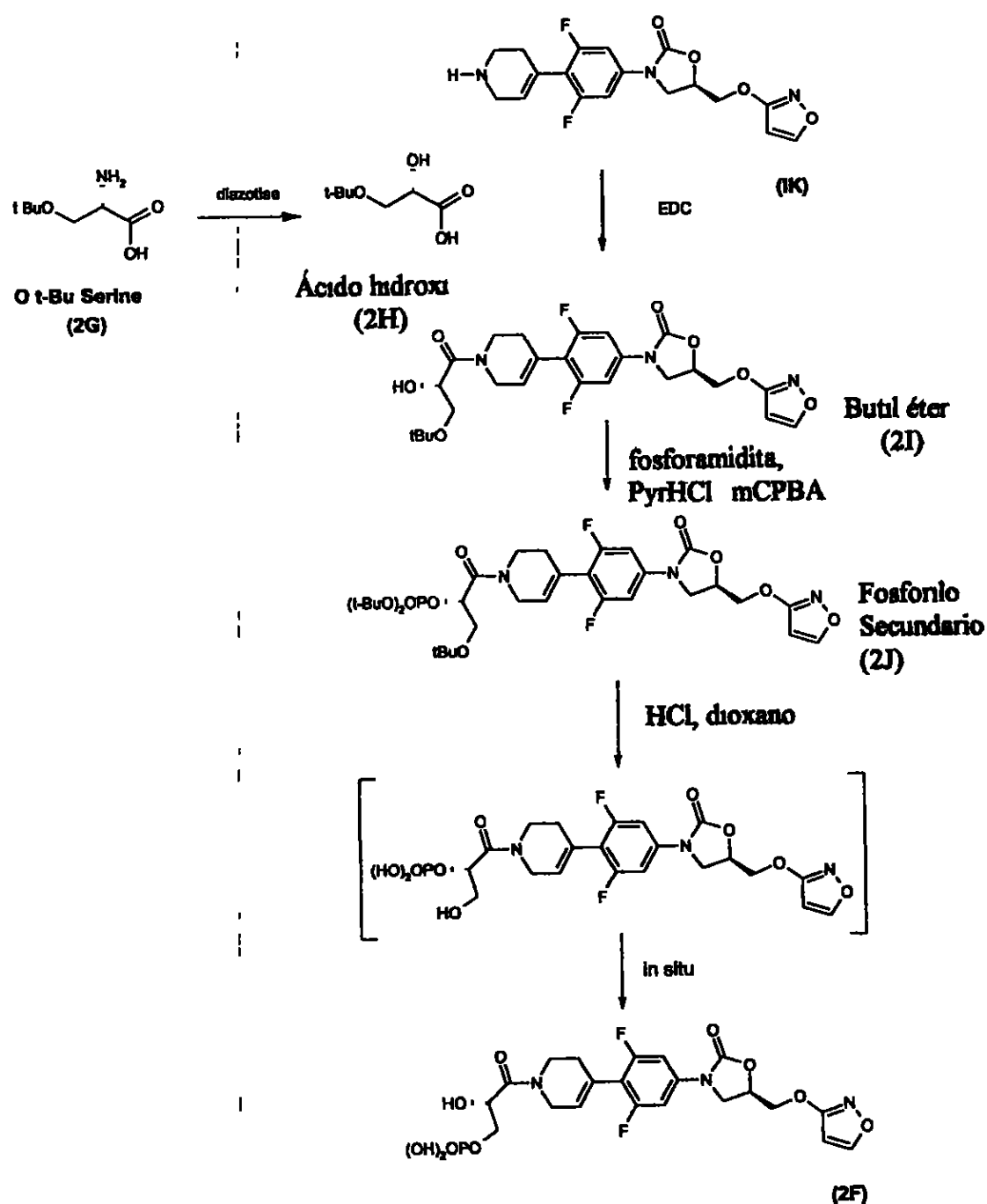


Notas

1. La abertura del fosforilo cíclico (2E) proporciona selectividad predominante como el compuesto mono-fosforilo (por ejemplo 85.15 - primario secundario)

20

Esquema 2B – Química Diol. Ruta a diol protegido y arreglo a mono-fosfonilo primario



Notas

1. La reacción de (2G) a (2H) se realiza bajo condiciones estándares, con retención de estereoquímica La reacción de diazotización puede

llevarse a cabo utilizando ácido sulfúrico acuoso y nitrito de sodio acuoso a temperatura ambiente. El apagado con ácido sulfámico, extracción con TBME y lavado con salmuera da el producto (2H).

2. El uso del ácido hidroxil permite la formación de una especie protegida primaria 1,2-diol. Esto permite la formación del compuesto fosforilo secundario (2J). Ante tratamiento con ácido (por ejemplo 4M HCl a temperatura ambiente) este compuesto fosforilo secundario se arregla favorablemente (posiblemente vía un intermediario cíclico) al compuesto fosforilo primario (2F). La rata de arreglo depende de la concentración ácida y temperatura.

3. Otros grupos no voluminosos de protección en lugar de t-Bu pueden utilizarse en (2G) y (2H), por ejemplo, cualquier grupo (1-4C)alquil; cualquier grupo sililo (por ejemplo trimetilsilil), o un grupo bencil (por ejemplo utilizando retiro catalizado ácido, o un retiro reductivo utilizando por ejemplo hidrogenación).

4. (2F) puede convertirse a temperatura ambiente to, por ejemplo, la sal disódica mediante tratamiento con 2 mol equivalente de carbonato de sodio y trabajado en acetona y entonces IMS.

5. (IK) puede prepararse tal como se muestra en el Esquema de Ruta Existente o como se describe en el Ejemplo 4 aquí posteriormente, donde, por ejemplo, el Ejemplo 2 Intermedio puede prepararse como sigue:

Una solución de 3,5-difluoroanilina en THF se enfría a -70°C . Una solución de n-butilo litio en tolueno se agrega y clorotrimetilsilano se agrega entonces para completar la protección de bis-trimetilsilil de 3,5-difluoroanilina. Una solución de n-butilo litio en tolueno se agrega a la solución enfriada y una solución de 1-bencil-4-piperidona en tolueno entonces se agrega mientras se mantiene la temperatura. Cuando se completa la reacción, después de tibar a cerca de la temperatura ambiente una solución de ácido clorhídrico acuoso se agrega. La capa acuosa del

22
27

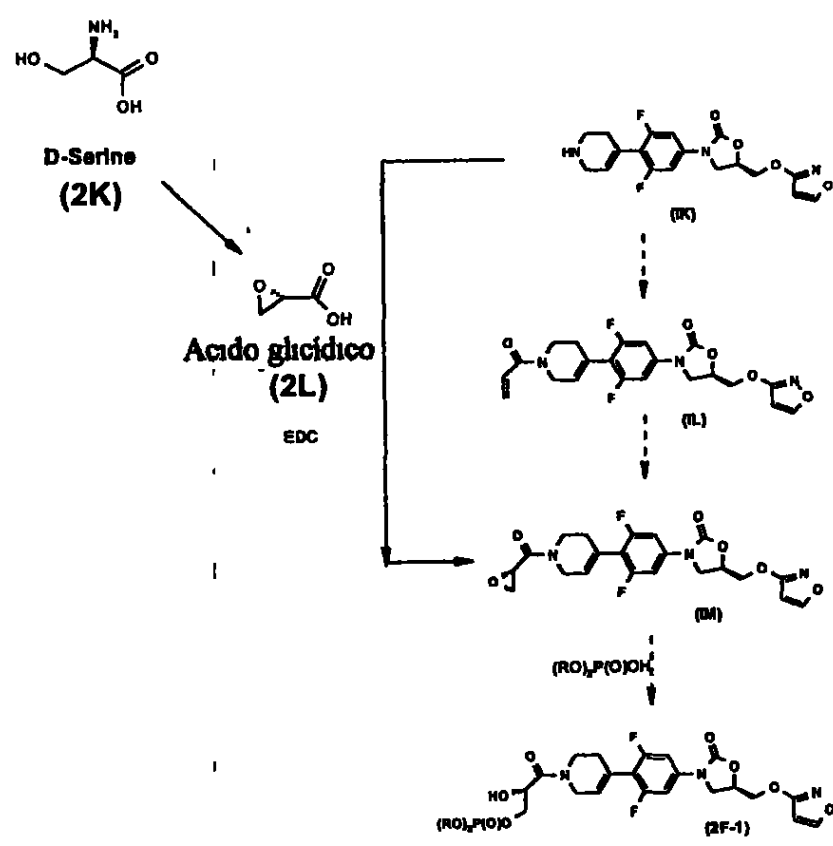
alcohol intermedio (Ejemplo Intermedio 1) se separa y calienta a reflujo mientras se destila simultáneamente fuera del tetrahidrofurano para completar la formación del Ejemplo Intermedio 2. La reacción se diluye entonces con agua y butanol antes de ajustar el pH con amonio acuoso a 40°C. La capa acuosa se separa y descarta. Se agrega ciclohexano a la fase orgánica para precipitar el producto, el cual es entonces sacado por filtración después de enfriamiento a temperatura ambiente, lavado con una mezcla de butanol/ciclohexano, ciclohexano y secado bajo vacío.

El Ejemplo Intermedio 4 puede prepararse como se describe en el Ejemplo 4 aquí posteriormente, o utilizando una solución de n-butilo litio en tolueno.

6 (2I) puede convertirse a Diol (2D) mediante desprotección, por ejemplo utilizando condiciones ácidas, tal como HCl/dioxano.

7 Peróxido de hidrógeno puede utilizarse en lugar de mCPBA en la conversión de (2I) a (2J). La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado, tal como dioxano.

Esquema 2C – Química . Ruta a mono-fosforilo primario



Notas

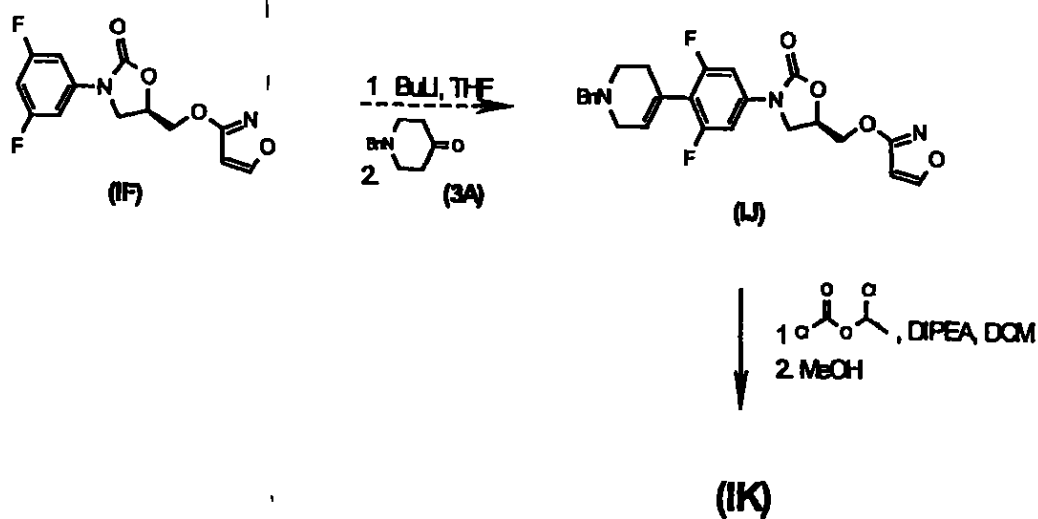
1 R incluye (1-4C)alquil, por ejemplo, metil, etil, propil, iso-propil, butil, iso-butil, tert-butil; hidrógeno y bencil.

En esta especificación el término genérico "(1-4C)alquil" incluye grupos alquilo tanto de cadena recta como de cadena ramificada Sin embargo referencias a grupos alquilo individuales tales como "propil" son específicas para la versión de cadena recta únicamente y referencias a grupos alquilo de cadena ramificada mdividuales tales como "isopropil" son específicas para la versión de cadena ramificada únicamente Una convención análoga aplica a cualquier otro término genérico

2. La reacción con el epóxido (1M) da predominantemente el compuesto fosforilo primario

21/24

Esquema 3A - Reacción de Acoplamiento 1



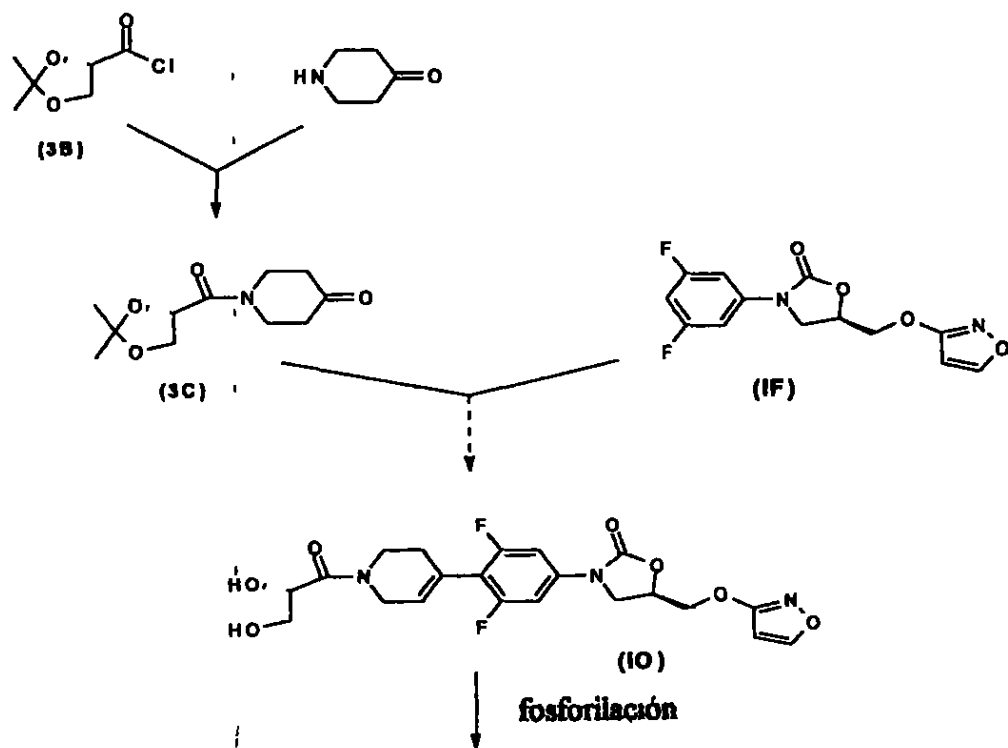
Ver Esquema 2A

Notas

- 1 En la reacción de (IF) con (3A), otros agentes de metalado diferentes a BuLi pueden utilizarse (por ejemplo, LDA)
- 2 En la reacción de (IF) con (3A), después de tratamiento de (IF) con BuLi el compuesto de litio puede transmetalarse con, por ejemplo cloruro de titanio, titanio 1-propóxido o cloruro de cerio a una temperatura de alrededor de -30°C . Dicha transmetalación restringe la enolización de piperidinona y consecuentemente ayuda a la reacción en el centro deseado.

22 2625

Esquema 3B - Reacción de Acoplamiento 2

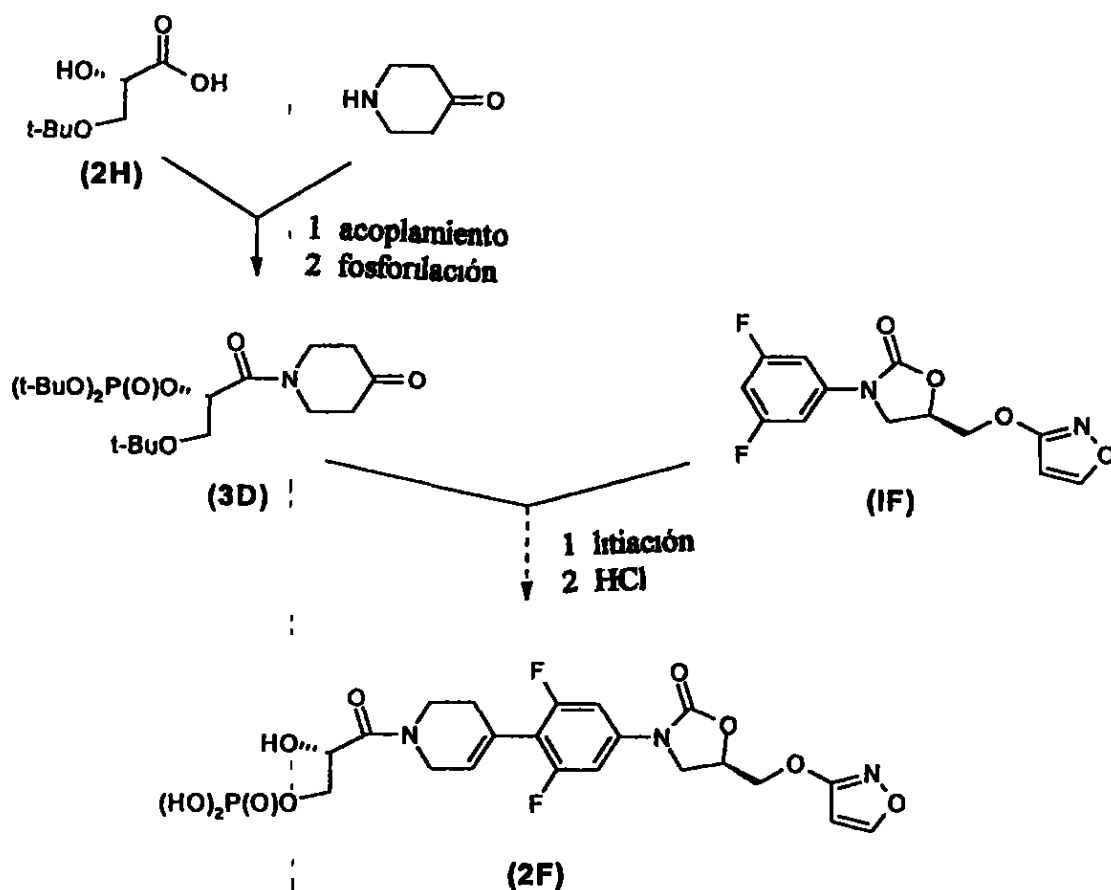


Ver esquema 2A

Notas

1 (3B) puede prepararse a partir de (2B) -ver esquema 2A -
utilizando química estándar.

Esquema 3C – Reacción de Acoplamiento 3

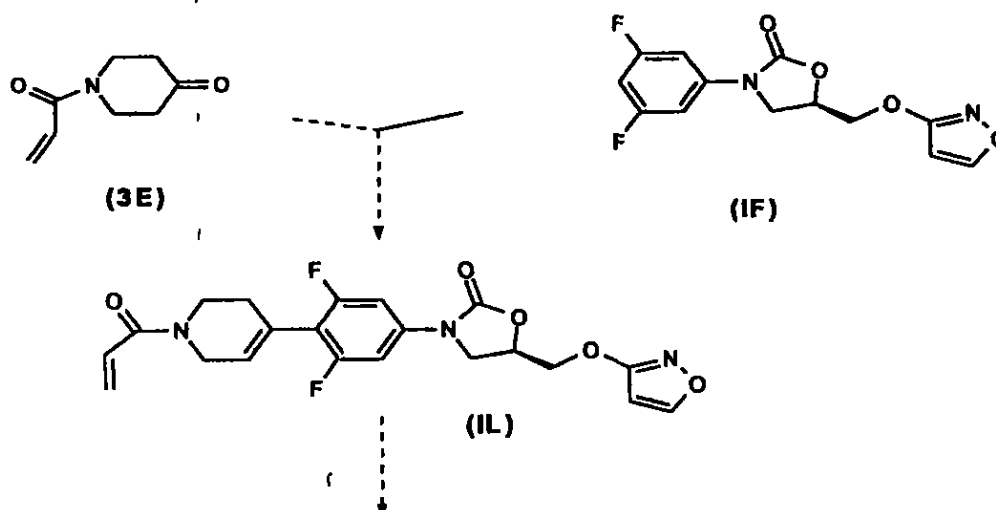


Notas.

- 1 (2H) puede prepararse a partir de O-t-Bu-serine (2G) utilizando química estándar – ver Esquema 2B
- 2 Un equivalente fosforilo cíclico de (3D) puede también utilizarse, el cual (después de la reacción de acoplamiento) se abre entonces para dar el compuesto mono-fosforilo primario (ver Esquema 2A) (3D) es un Intermediario preferido

24 27

Esquema 3D - Reacción de Acoplamiento 4



Como el Esquema 2C para dar (2F)

La invención se ilustra, pero no se limita, a los siguientes Ejemplos en los cuales (aquí anteriormente y aquí posteriormente) a menos que se establezca de otra forma -

- (i) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación rotativa en vacío y procedimientos de trabajo se llevaron a cabo después del retiro de sólidos residuales mediante filtración,
- (ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, que está típicamente en el rango de 18 a 26°C y en aire a menos que se establezca de otra forma, o a menos que una persona experta trabaje de otra forma bajo una atmósfera inerte;
- (iii) cromatografía de columna (mediante procedimiento de destello) se utilizó para purificar compuestos y se llevó a cabo sobre sílice Merck Kieselgel (Art 9385) a menos que se establezca de otra forma;
- (iv) los obtenidos se dan a modo de ilustración únicamente y no necesariamente son los máximos logrables,

(v) la estructura de los productos finales de la formula (I) y (I-1) se confirmaron generalmente mediante NMR y técnicas de masa espectral [los espectros de resonancia magnética de protones se determinaron generalmente en DMSO-D6 a menos que se establezca de otra forma utilizando un espectrómetro Varian Gemini 2000 que opera a una resistencia de campo de 300 MHz, o un espectrómetro Bruker AM250 que opera a una resistencia de campo de 250 MHz, las elevaciones químicas se reportaron en partes por millón bajo campo a partir de tetrametisilano como un estándar interno (escala δ) y multiplicidades pico se muestran consecuentemente s, simple; d, doblete, AB o dd, doblete de dobletes, t, triple, m, múltiple; los datos de espectro de masa de bombardeo rápido de átomos (FAB) se obtuvieron generalmente utilizando un espectrómetro Platform (suministrado por Micromass) que corre en electroatomizado y, donde sea apropiado, ya sea datos de ion positivo o datos de ion negativo se recogieron],

(vi) los intermediarios generalmente no se caracterizaron completamente y la pureza se consiguió en general mediante análisis cromatográfico de capa delgada, infrarrojo (IR), espectro de masa (MS) o análisis NMR; y

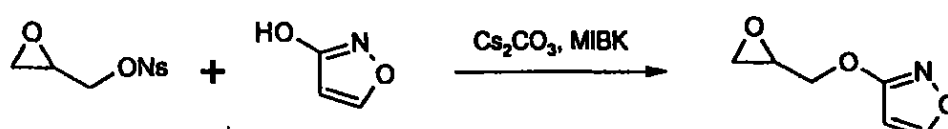
(vii) donde se utilizaron las siguientes abreviaturas -

® o TM es una marca registrada, DMF es N,N-dimetilformamida, DMA es N,N-dimetilacetamida, DCM es diclorometano, TLC es cromatografía de capa delgada, BPLC es cromatografía líquida de alta presión; MPLC es cromatografía líquida de media presión, DMSO es dimetilsulfóxido; CDCl_3 es cloroformo deuterado, MS es espectroscopia de masa, ESP es electroatomizado, THF es tetrahydrofurano, TFA es ácido trifluoroacético, NMP es N-metilpirrolidona, EtOAc es acetato de etilo; MeOH es metanol, fosforilo es $(\text{HO})_2\text{-P(O)-O-}$, EDC es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-

26 29
etilcarbodiimida (hidrocloruro), PTSA es ácido paratoluenosulfónico, DIPEA es di-isopropil-etilamina, TBME es t-butilmetiléter

Ejemplo 1 : Preparación de intermediarios - Esquema 1B

Preparación de 3-(2,3-oxiranepro-piloxi)isoxazolo (Compuesto (IH-2))



Una suspensión de carbonato de cesio (45,7g, 140 mmol, 1,2 equiv), 3-hidroxiisoxazolo (11,9 g, 140 mmol, 1,2 equiv) y glicidil nosilato (30,2 g, 116 mmol, 1,0 equiv) en isobutil metil quetona (MIBK, 302 mL) se calentó a reflujo durante 30 minutos (HPLC indicó reacción completa) La mezcla de la reacción se enfrió a 20-25 °C, se filtró y el filtrado se lavó con H₂O (151 mL) La capa orgánica se concentró para dar el producto glicidil éter (10,8 g, 0,66 %) como u aceite naranja

¹H-NMR (CDCl₃) delta = 2.74 (dd, 1H, J = 2.6 & 4.9 Hz), 2.91 (dd, 1H, J = 4.1 & 4.9 Hz), 3.37-3.41 (m, 1H), 4.14 (dd, 1H, J = 11.8 & 6.4 Hz), 4.60 (dd, 1H, J = 11.8 & 2.8 Hz), 6.00 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 1.8 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) 44.5, 49.4, 70.6, 76.6, 96.1, 159.8, 171.2 15 HPLC tiempo de retención 3,2 minutos

Se utilizó el siguiente método HPLC. -

Fase móvil A 10 mM acetato de amonio pH 4,5 Fase Móvil B 10 mM de acetato de amonio pH 4,5 en 90% de acetonitrilo Columna. Zorbax SB-CN, 4,6 mm x 15 cm Rata de flujo 1,5 ml/minuto, tiempo de parada 8 minutos, tiempo posterior 5 minutos Gradiente 0 minutos - 5%B, 3 minutos - 5%B, 8 minutos - 100%B Longitud de onda 225 nm

27 30

Bw 4 nm, longitud de onda de referencia 400 nm, bw 80 nm Inyección
2,5 ul Solvente de muestra 50.50 acetonitrilo.agua Concentración Hasta
1 mg/ml Horno. 45°C

La reacción se llevó a cabo utilizando tanto (R)- como (S)glicidil
nosilato así como glicidil nosilato racémico para dar, respectivamente,
(R)-, (S)- y producto de éter glicidil racémico, es decir retención de
estereoquímica se confirmó (utilizando chiral BPLC y NNM)

Los siguientes solventes se han utilizado también en la Reacción de
Acoplamiento en lugar de MIBK - DMF, acetona, tolueno, MeCN, DME,
NMP, THF, EtOAc, TBME, EtOH, MeOH

Las siguientes bases se han utilizado también en la reacción de
acoplamiento en lugar de carbonato de cesio - NaH, K₂CO₃, NaOH,
NaOMe, NaOEt, KOMe, KOEt, KO^tBu, LDA, Net₃, NBu₃, NⁱPr₂Et

Los materiales de partida están comercialmente disponibles 3-
Hidroxisoxazolo puede prepararse mediante ciclización de CH≡C-CO-
NHOH (preparado a partir de CH≡C-CO-O-(1-4C)alquil) como se
describe en Chem Pharm Bull Japón, 14, 92, (1966) Para adicional
información, ver también JP 43014704 (1968), FR 1534601 (1968), DE
1918253 (1970), JP 45038327 (1970), DE 1795821 (1980) & WO
94/18201 (Sankyo) y DE 2251910 (1973) (Nippon Chem Ind)

Por ejemplo, 3-Hidroxisoxazol puede prepararse también como
sigue -

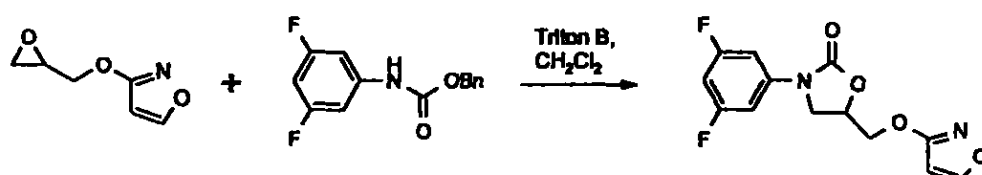
Hidroxilamina hidrocioruro se neutraliza con hidróxido de sodio
para liberar la base libre Propiolato de etilo en ETOH se agrega entonces

28 *[Handwritten signature]*

gota a gota manteniendo la temperatura de la reacción a 20-25°C y la reacción se agita antes de tibia gradualmente a 50-55°C El calentamiento se continua a 50-55°C durante 2,5 horas y la reacción se acidifica entonces a pH~3 con HCl concentrado Ante la completa adición 90% en calibre del etanol en la reacción se retira mediante destilación y el residuo se extrae con tolueno tibio El tolueno se retira mediante destilación para precipitar 3-hidroxisoxazolo, y la precipitación se completa mediante la adición de ciclohexano. La suspensión resultante se enfría y filtra antes de quemar el material en vacío a temperatura ambiente

Alternativamente, hidroxilamina hidrocloreto se neutraliza con hidróxido de sodio La base libre de hidroxilamina se reacciona con una solución de propiolato de etilo en TBF a 55 °C La mezcla de la reacción se enfría y acidifica con ácido clorhídrico, y la solución resultante se extrae con butronitrilo, se lava con ácido clorhídrico diluido y la solución orgánica se concentró bajo presión reducida para retirar etanol, THF y agua. La solución puede utilizarse directamente en una siguiente etapa

Preparación de 5-Isoxazol-3-iloximetil-3-(3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona (Compuesto (IF))



A (3-(2,3-oxiranopropoxy)isoxazolo, 0,6 g, 4,2 mmol, 1,1 equiv) y N-benciloxicarbonil-3,5-difluoroanilina (1,0 g, 3,8 mmol) en DCM (15 mL) se agregó Triton-B® (0,1 mL, 0,76 mol, 40% en H₂O) La mezcla de la reacción se calentó durante 10 horas a reflujo

29 32

Ante completado, la mezcla de la reacción se enfrió a 20-25 °C, se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con H₂O (10 mL) La capa orgánica se separó, secó (MgSO₄) y se concentró para dar un producto crudo (1,4 g) el cual se purificó mediante cromatografía de destello para dar el producto deseado (0,8 g, 71 %)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.95 (dd, 1H, J = 6.4 & 8.9 Hz), 4.13 (dd, 1H, J = 9.0 & 8.9 Hz), 4.51 (dd, 1H, 4.4 & 11.7 Hz), 4.60 (dd, 1H J=3.9 & 11.7 Hz), 5.00-5.07 (m, 1H), 6.00 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 6.61 (dt, 1H, J = 1.9 & 11.0 Hz), 7.1 - 7.2 (m, 2H), 8.16 (d, 1H, J = 1.9 Hz)

HPLC . tiempo de retención (método como arriba) 7,6 minutos

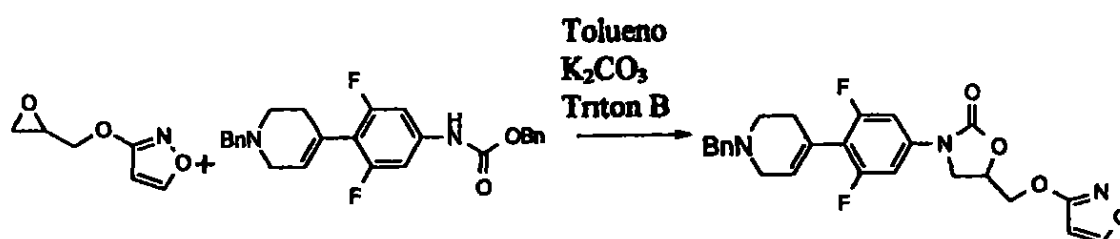
Los siguientes solventes se han utilizado también en la Reacción de Acoplamiento en lugar de DCM -MIBK, THF, Tolueno, TBME

N B Hay retención de estereoquímica en la reacción, es decir (R) glicidil éter da 5(R)-Isoxazol-3-iloximetil-3-(3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona.

El intermediario N-benciloxicarbonil-3,5-difluoroanilina se prepara mediante la reacción de 3,5-difluoroanilina con clorofornato de bencilo (1,5 mol equiv) como se muestra en el Esquema 1B (a 0 °C hasta ambiente) en 5 volúmenes de EtOAc/5 volúmenes de agua, utilizando base de carbonato de potasio (2 mol equivalente)

Ejemplo 2 . Preparación of intermediarios - Esquema 1B

Preparación de 5-Isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona (Compuesto (L))



A (3-(2,3-oxiranepropiloxy)isoxazolo) (1,0 g, 7,1 mmol, 1,2 equiv) y N-benciloxycarbonil-3,5-difluoro-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il) anilina (2,6 g, 6,0 mmol) en tolueno (15 mL) se agregó cloruro tetrabutilamomo (0,18 g, 0,6 mmol) y carbonato de potasio (0,83 g, 6 mmol) La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Ante el completado, la mezcla de la reacción se enfrió a 20-25°C, y se lavó con H₂O (20 mL). La capa orgánica se separó, secó (MgSO₄) y se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía de destello para dar el producto deseado (1J) (1,5 g, 53,5 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.60 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.71 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.18 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.95 (dd, 1H, J = 6.4 & 8.9 Hz), 4.13 (dd, 1H, J = 9.0 & 8.9 Hz), 4.51 (dd, 1H, 4.4 & 11.7 Hz), 4.60 (dd, 1H, J = 3.9 & 11.7 Hz), 5.00 - 5.07 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.00 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.12 - 7.40 (m, 7H), 8.14 - 8.16 (m, 1H).

HPLC · tiempo de retención (ver abajo) 5,3 minutos

Fase móvil A. 0,1 % TFA en agua Fase móvil B 0,1 % TFA en 90 % MeCN

Columna Génesis C18, 10 x 0,3 cm Rata de flujo 0,6 ml/minuto, tiempo de parada 15 minutos, tiempo posterior 5 minutos

Isocrático 40 % B. Longitud de onda 225 nm Inyección 2,5 ml.

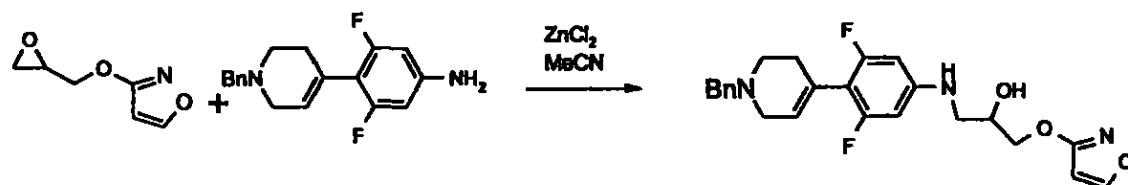
Solvente de Muestra 50:50 MeCN:agua Concentración hasta 1 mg/ml

Horno a 45°C

Los siguientes solventes se han utilizado también en la Reacción de Acoplamiento en lugar de Tolueno.- MIBK, THF, Tolueno, TBME.

Ejemplo 3 . Preparación of intermediarios - Esquema IC

Preparación de 1-[4-(1-Bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluoro fenilamino]-3-(isoxazol-3-iloxi)-propan-2-ol (Compuesto (IN))



A 3-(2,3-oxiranopropiloxy)isoxazolo (2,5 g, 17,7 mmol, 1,0 equiv) y cloruro de zinc (2,4 g, 17,7 mmol) en acetonitrilo (3,5 mL) se agregó 3,5-difluoro-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)anilina (5,3 g, 17,7 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de este tiempo HPLC mostró 56% de conversión a 1-[4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3,5-difluoro-fenilamino]-3-(isoxazol-3-iloxi)-propan-2-ol (con referencia a un estándar externo aislado en otra reacción, que puede prepararse mediante hidrólisis del Compuesto (IJ)).

HPLC tiempo de retención (ver abajo) 2.1 min

Fase móvil A 0,1 % TFA en agua Fase móvil B 0,1 % TFA en 90 % MeCN

Columna Génesis C18, 10 x 0,3 cm Rata de flujo 0,6 ml/minuto, tiempo de parada 15 minuto, tiempo posterior 5 minutos

Isocrático 40 % B. Longitud de onda 225 nm Inyección 2,5 ml

Solvente de muestra 50/50 MeCN agua Concentración hasta 1 mg/ml

Horno 45°C

Ejemplo 4 Química Diol - Esquema 2B

Intermediario Ejemplo 1.3 5-Difluoro-4-(1-bencil-4-hidroxihexahidropirid-4-il)anilina

nBuLi (1.32M en hexanos, 350 ml, 0,462 mol) se agregó gota a gota durante 20 minutos a una solución de N,N-(1,2-bis(dimetilsilil)etano)-3,5-

32 35

difluoroanilina (108,4 g, 0,40 mol, J. Org Chem., 60, 5255-5261 (1995)) en 800ml de THF seco a -70°C bajo argón Después de agitación durante 4 horas adicionales a -70°C, N-bencyl-4-piperidona (87,8 g, 0,46 mol) en 270ml de TBF seco se agregó gota a gota durante 40 minutos a la misma temperatura y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retiró en vacío y el producto resultante se trató con hielo y HCl concentrado y se extrajo con éter La fase acuosa ácida se trató entonces con 40% de NaOH con enfriamiento, se extrajo en éter (y trabajó lavando con agua, con salmuera y secado con un agente de secado anhidro tal como sulfato de magnesio o sulfato de sodio antes de evaporación – este procedimiento de trabajo se refiere en la manera usual aquí posteriormente) para dar 144,7 g de un precipitado El análisis por TLC utilizando 10% de MeOH/diclorometano sobre sílice indicó que el alcohol deseado estaba presente como aproximadamente 90% del producto, y el producto crudo se utilizó con adicional purificación MS: ESP+ (M+H) = 319

Ejemplo Intermediario 2. 3,5-Difluoro-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)anilina

El producto crudo del Ejemplo Intermediario 1 (144,7 g) se suspendió en 400 ml de HCl concentrado y se calentó a reflujo con agitación durante 18 horas. El TLC mostró que todo el material de partida reaccionó, y después de enfriamiento en hielo la mezcla de la reacción se levantó a pH 11 con NH concentrado, (aq) y se extrajo tres veces con diclorometano El trabajo usual dio 119,5 g de un aceite viscoso El TLC indicó una pureza de 80% y el producto crudo se utilizó sin adicional purificación MS. ESP+ (M+H) = 301.

33 26

Ejemplo Intermedio Ejemplo 3. N-Benciloxycarbonil-3,5-difluoro-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)anilina

La anilina curda del Ejemplo Intermedio 2 (3,2 g, 10,7 mmol) en 10 ml de acetona se agregó en una porción a una solución agitada de fosfato dihidrógeno de sodio (3,0 g) en 30 ml de agua. La mezcla resultante se enfrió a 5-10°C y una solución de bencilcloroformato (2,18 g, 1,8 ml, 12,8 mmol) en 10 ml de acetona se agregó gota a gota. La mezcla se agitó durante una hora adicional a una temperatura de baño de hielo y entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con 80 ml de agua, se basificó con NH_3 (aq) concentrado y se extrajo con EtOAc. El trabajo usual dio un aceite viscoso el cual se purificó mediante cromatografía de destello (Merck 9385 sílice EtOAc/isohexano (3:7 eluyente) y se trituró con isohexano para dar un sólido (1,53 g 33%).

MS ESP+ (M+H) = 434

Ejemplo Intermedio 4 5(R)-Hidroximetil-3-(4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

El benciluretano del Ejemplo Intermedio 3 (5,54 g, 12,76 mmol) en 50 ml de THF seco se enfrió a -70°C bajo nitrógeno y 8,80 ml de 1,6 M nBuLi en hexanos (14,08 mmol) se agregó gota a gota a la misma temperatura. Después de 20 minutos a la misma temperatura una solución de (R)glicidil butirato (2,00 g, 13,88 mmol en 5 ml de TBF) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -70°C, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de apagar con 100 ml de cloruro de amonio al 10%, la mezcla se extrajo con EtOAc y usual trabajo para dar un sólido aceitoso, el cual se purificó mediante

37
34
cromatografía de destello (Merck C60 sílice, 5% de eluyente MeOH/
diclorometano) para dar un sólido cristalino (4,40 g, 86 %)

MS. ESP⁺ (M+H) = 401

¹H-NMR (250MHz. DMSO-d₆). d = 2 32 (m, 2H), 2 63 (t, 2H), 3.05 (m,
2H), 3 50-3.72 (m,4H), 3 82 (dd,1H), 4 06 (t,1H), 4 73 (m,1H), 5 18
(t,1H), 5 78 (m,1H).

Ejemplo Intermedio 5. 5(R)-Isoxazol-3-iloxmetil-3-(4-(1-bencil-1,2,5,6-
tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

Ejemplo Intermedio 4 (2,6 g, 6,5 mmol), 3-hidroxisoxazolo (ver
Ejemplo 1, 0,60 g, 7,06 mmol), trifenilfosfina (1,96 g, 7,48 mmol) y
diisopropilazodicarboxilato (1,44 g, 7,13 mmol) en THF (40 ml) se
reaccionó utilizando el método general del Ejemplo 1 El producto
resultante se purificó mediante cromatografía de destello (Merck 9385
sílice, eluyente EtOAc/isohexano (3:2) inicialmente, entonces se repitió
utilizando metil tert-butil éter eluyente) para dar el producto titulado (2,6
g, 86%) como una goma

MS ESP⁺(M+H)⁺ = 468

5(R)-Isoxazol-3-iloxmetil-3-(4-(1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5difluoro
fenil)oxazolidin-2-ona (Compuesto (IK))

el Ejemplo Intermedio 5 (2,6 g, 5,57 mmol) en diclorometano (40
ml) se enfrió, bajo una atmósfera de nitrógeno, en un baño de hielo y agua
y entonces 1-cloroetil cloroformato (0,80 g, 5,59 mmol) se agregó gota a
gota vía jeringa La solución resultante se agitó a temperatura de hielo
durante 1 hora antes de aislar el producto intermediario (carbamato)
mediante cromatografía de destello (Merck 93 85 sílice, eluyente EtOAc/

35
33

isohexano (1.1)) La goma resultante se levantó en MeOH (40ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. La evaporación del solvente después de este tiempo dio el producto titulado (1,46 g, 64 %) como un sólido cristalino.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 2.54 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 4.20 (t, 1H), 4.38-4.52 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.68 (d, 1H), 9.39 (s(broad), 2H)
MS ESP⁺ (M+H)⁺ = 378

5(R)-Isoxazol-3-íloximetil-3-(4-(1-(3-t-butoxi-2(S)hidroxipropanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona (Compuesto (2I))

A una solución agitada del Compuesto (IK) (6,2 g, 15 mM), N-metil morfolina (2,27 g, 22,5 mM), hidroxibenzotriazolo (2,63 g, 19,5 mM) y 3-t-butoxi-2(S)ácido hidroxipropiónico (Compuesto (2H), Patente WO 92/00276, 3,16 g, 19,5 mM) en DMF (60 ml) a temperatura ambiente, se agregó en porciones, dimetilaminopropil-etilcarbodumida (3,73 g, 19,5 mM) La mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas

El solvente se evaporó y el residuo se tomó en acetato de etilo Se lavó con 2N HCl, agua, sat NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó a una goma El compuesto titulado se aisló mediante MPLC (Merck 9385 sílice, 60-75% de gradiente de acetato de etilo isohexano) y se cristalizó bajo trituración con éter (6,4 g, 82 %)

NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 1.11(2s, 9H), 2.34(2s, 2H), 3.43(m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.93(d of d, 1H), 4.10(s, 1H), 4.20(t, 1H), 4.28(s, 1H), 4.46(m, 3H), 5.07(m, 2H), 5.88(s, 1H), 6.40(s, 1H), 7.37(d, 2H), 8.70(s, 1H)

Masa ES⁺ (M+H)⁺ = 522

5(R)-Isoxazol-3-iloimetil-3-(4-(1-(3-t-butoxi-2(S)-(di-t-butoxifosforil)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona
(Compuesto (2J))

A una solución agitada del Compuesto (2I) (3,65 g, 7,0 mM) y tetrazolo (2,21 g, 31,5 mM) en THF (50 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se agregó (t-BUO)₂PNet₂ (2,61 g, 10,5 mM) durante ~2 minutos. Después de agitación durante 2 horas, más tetrazolo (735 mg, 10,5 mM) y (BUO)₂PNet₂ (872 mg, 3,5 mM) se agregaron y la agitación continuó durante una hora adicional.

La solución se enfrió a -40°C y m-cloro ácido perbenzoico (14 mM, 2,68 g de 90% de resistencia) se agregó en porciones. La mezcla de la reacción se dejó tibia a 0°C y acetato de etilo se agregó. La solución se lavó con metabisulfito de sodio saturado, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El compuesto titulado se aisló mediante MPLC (Merck 9385 sílice, 70-90% de gradiente de acetato de etilo/isohehexano) como una espuma crujiente (3,63 g, 73 %).

NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 1.10(2s, 9H), 1.40(2s, 18H), 2.35(m, 2H), 3.45-4.5(complejo, 10H), 4.93(q, 1H), 5.10(m, 1H), 5.88(s, 1H), 6.40(s, 1H), 7.35(d, 2H), 8.70(s, 1H)

Masa ES+ (M+H) = 714

5(R)-Isoxazol-3-iloimetil-3-(4-(1-(2(S)-hidroxi-3-fosforilo-propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona (Compuesto (2E))

37
40

El compuesto (2J) (4,93 g, 6,9 mM) se disolvió en 4N HCl/dioxano (50 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se evaporó a un aceite móvil y se trituró bien con éter para dar el compuesto titulado como un sólido higroscópico, amorfo el cual se sacó por filtración bajo nitrógeno y se secó bajo alto vacío (3,75 g, 98%, HPLC pureza 88%)

NMR (300Mz DMSO-d6). 2.43 (m, oscurecido parcialmente), 3.6 - 4.35 (m, 8H), 4.35 - 4.60 (m, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 8.60 (s, 1H).

Masa ES+ (M+H)=546.

Ejemplo 5. Química Diol - Esquema 2A

5(R)-Isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1-(2(S),3-ciclofosforilo-propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-di-fluorofenil)oxazolidin-2-ona (Compuesto (2E))

A una solución parcial agitada del material de partida, 5(R)-isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1-(2(S),3-dihidroxiopropanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona (38,13 g, 82 mM) y tetrazolo (17,22 g, 246 mM) en THF (500 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se agregó tert-butil tetraetilfosforodumidita (30,5 g, 123 mM) durante ~10 minutos. La mezcla de la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente.

La solución se enfrió a -40°C y m-ácido cloroperbenzoico (134 mM, 25,9 g de 90% (t-resistencia) se agregó en porciones. La mezcla de la reacción se dejó tibia a 0°C y se agregó acetato de etilo se agregó. La solución se lavó con metabisulfito de sodio, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó.

38 41

bajo presión reducida. El compuesto titulado se aisló mediante MPLC (Merck 9385 sílice, 90-100% de gradiente de acetato de etilo/isohehexano) como una goma. El producto se utilizó para el siguiente paso sin adicional caracterización o retraso (22,5 g, 47 %).

5(R)-Isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1-(2(S)-hidroxi-3-fosfonilo-propanoilo)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona
(Compuesto (2F))

El Compuesto (2E) (22,4 g, 38,4 mM) se disolvió en 4N HCl/dioxano (200 ml) y agua (0,69 ml, 38,4 ml) se agregó. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó a un aceite móvil y se trituró con éter para dar el compuesto titulado como un sólido amorfo higroscópico, el cual se sacó por filtración bajo nitrógeno y se secó bajo alto vacío (18,7 g, 89 %, HPLC pureza = 87 %).

NMR (300 Mz, DMSO-d6) 2.43 (m, parcialmente oscurecido), 3.6 - 4.35 (m, 8H), 4.35 - 4.60 (m, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 8.60 (s, 1H).

Masa. ES+ (M+H)=546

El material de partida (Compuesto (2D)), 5(R)-isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1-(2(S),3-dihidroxi-propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona se obtuvo como sigue -

Ejemplo Intermedio 6. 5(R)-Isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4(S)-il-carbonil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

Compuesto (IK) (5(R)-Isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona, 660 mg, 1.45 mmol), (S)-2,3-O-

39 42

isopropirilina ácido glicérico (240 mg, 1,64 mmol) y piridina (115 mg, 1,45 mmol) en diclorometano (15 ml) se agitó y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (315 mg, 1,53 mmol) se agregó en uno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y entonces se purificó mediante cromatografía de destello (Merck 9385 sílice, EtOAc/isohehexano (3/1) eluyente) para dar el producto (282 mg, 38 %) como un sólido cristalino incoloro.

MS, ESP+ (M+H)⁺ = 506

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.32 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.25-2.50 (m, 2H), 3.63-3.87 (m, 2H), 3.95 (dd, 1H), 4.02-4.32 (m, 4H), 4.43-4.55 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 8.68 (d, 1H).

Compuesto (2D):5(R)-Isoxazol-3-iloxi-metil-3-(4-(1-(2(S),3-dihidroxi-l-propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

El Ejemplo 6 Intermedio (282 mg, 0,56 mmol) en una mezcla de THF (6 ml) y 1N de ácido clorhídrico (2 ml) se dejó permanecer a temperatura ambiente durante 4 días. El solvente se evaporó y el producto resultante se purificó mediante cromatografía de destello (Merck 9385 sílice, 10% MeOH en diclorometano eluyente) para dar el producto (183 mg, 70 %) como sólido cristalino incoloro: punto de fusión 136-142 °C.

¹NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 2.20-2.46 (m, 2H), 3.40-3.63 (m, 2H), 3.63-3.85 (m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.18 (t, 1H), 4.26-4.52 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), (m, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 8.68 (d, 2H).

MS, ESP+ (M+H)⁺ = 466

HPLC, Chiralpak AD (250 mm x 4,6 mm i.d.), 100% MeOH eluyente, 1ml/min. Rata de flujo tiempo de retraso = 38,4 minutos.

REIVINDICACIONES

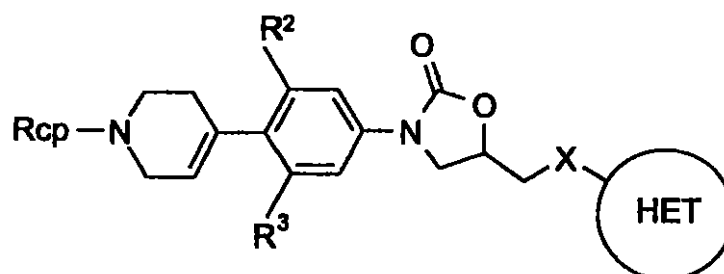
1 Un proceso para la formación de un grupo primario mono-fosforilo ($\text{OPO}(\text{OH})_2$) en una funcionalidad terminal 1,2-diol-propanoil ($\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-$) que comprende los pasos de

(i) formación de una especie protegida primaria 1,2-diol ($\text{PgO}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-$),

(ii) formación de un grupo fosforilo secundario (opcionalmente protegido) y

(iii) tratamiento de este grupo fosforilo secundario con ácido para desproteger la función de alcohol protegido primario y volver a arreglar el grupo fosforilo secundario a un grupo fosforilo primario (para dar una $(\text{HO})_2\text{OPO}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}$ -funcionalidad), donde Pg es un grupo de protección.

2 Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 1 donde la funcionalidad terminal 1,2-diol-propanoil está presente en un compuesto de la formula (I-2)



(I-2)

donde

X es O o S,

24/

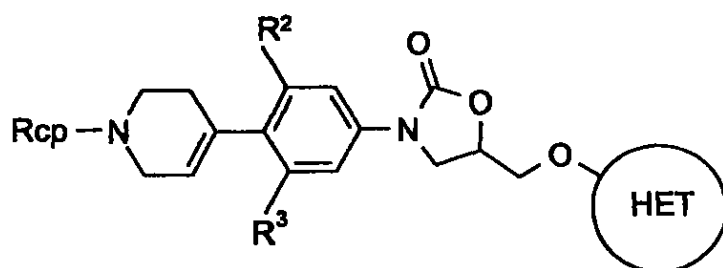
HET es un anillo heteroarilo C-enlazado de 5 miembros que contiene 2 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, cuyo anillo es opcionalmente sustituido en un átomo de carbono disponible por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de (1-4C)alquil, amino, (1-4C)alquilamino, (1-4C)alcoxi y halógeno, y/o en un átomo de nitrógeno disponible (teniendo en cuenta que el anillo no se cuaternice consecuentemente) mediante (1-4C)alquil; o

HET es un anillo heteroarilo C-enlazado de 6 miembros que contiene 1 o 2 N, cuyo anillo es opcionalmente sustituido por cualquier átomo C disponible (teniendo en cuenta que cuando el átomo N es adyacente al enlace, no hay sustitución en ningún átomo C que es adyacente a este átomo N) por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de (1-4C)alquil, amino, (1-4C)alquilamino, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alcoxycarbonil y halógeno,

R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno o flúor,

Rcp es de la fórmula $R^{13p}CO-$ (donde R^{13p} es (1-10C)alquil sustituido por dos o más grupos hidroxil; 2 de los cuales están en una orientación 1,2-diol, es decir, hay un alcohol primario terminal con un alcohol secundario adyacente), o sales farmacéuticamente aceptables, o un éter de ellas hidrolizable in vivo.

3 Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2 donde la funcionalidad terminal 1,2-diol-propanoil está presente en un compuesto de la fórmula (I)



(I)

45
42

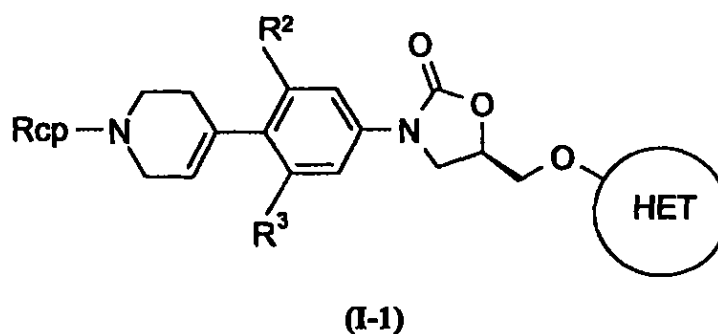
donde

HET es un anillo heteroarilo C-enlazado de 5 miembros que contiene 2 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, cuyo anillo es opcionalmente sustituido en un átomo de carbono disponible por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de (1-4C)alquil, amino, (1-4C)alquilamino, (1-4C)alcoxi y halógeno, y/o en un átomo de nitrógeno disponible (teniendo en cuenta que el anillo no se cuaterniza consecuentemente) por (1-4C)alquil;

R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno o flúor;

Rcp es de la fórmula $R^{13p}CO-$ (donde R^{13p} es (1-10C)alquil sustituido por dos o más grupos hidroxilo, 2 de los cuales están en una orientación 1,2-diol, es decir es un alcohol primario terminal con un alcohol secundario adyacente), o sales farmacéuticamente aceptables, o un éster de ellas hidrolizable en vivo

4 Un proceso como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde la funcionalidad terminal-1,2-diol-propanoil está presente en un compuesto de la fórmula (I-1)



5 Un proceso tal como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende

46
43

(i) la reacción de 5(R)-Isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5difluorofenil)oxazolidin-2-ona con 3-t-butoxi-2(S)-ácido hidroxipropiónico para formar 5(R)-Isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1-(3-t-butoxi-2(S)hidroxipropanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona,

(ii) fosforilación de este compuesto para dar 5(R)-Isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1-(3-t-butoxi-2(S)-(di-t-butoxifosforilo)-propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5difluorofenil)oxazolidin-2-ona y

(iii) tratamiento de este compuesto con ácido para dar 5(R)-Isoxazol-3-iloximetil-3-(4-(1(2(S)-hidroxi-3-fosforilo-propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5difluorofenil)oxazolidin-2-ona

6 Un proceso como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde en el paso (i) el grupo de protección es t-butilo

7 Un proceso como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el paso (ii) se lleva a cabo utilizando tert-butil tetraetilfosforodimidita

8. Un proceso como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde el paso (iii) se lleva a cabo utilizando ácido clorhídrico

9. Un proceso para la preparación de 5-(HET-X-metil)-3-(4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona que comprende la reacción de (3-(2,3-oxiranepropil-X-HET con N-benciloxi carbonil-3,5-difluoro-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)anilina, donde X y HET son tal como se definieron en la reivindicación 2

47
44

10 Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 9 para la preparación de 5-Isloxazol-3-iloximetil-3-(4(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona que comprende la reacción de (3-(2,3-oxiranopropiloxi)isoxazolo con N-benciloxycarbonil-3,5-difluoro-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)anilina

11 Un compuesto químico intermediario seleccionado a partir de 5(R)-Isloxazol-3-iloximetil-3-(4-(1-(3-t-butoxi-2(S)hidroxipropanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona y 5(R)-Isloxazol-3-iloximetil-3-(4-(1-(3-t-butoxi-2(S)-(di-t-butoxifosforilo)propanoil)1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

12 Un compuesto químico intermediario compuesto seleccionado a partir de 3-(2,3-oxiranopropiloxi)isoxazolo y 5-Isloxazol-3-iloximetil-3-(3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

13 Un compuesto químico intermediario seleccionado a partir de 5(R)-Isloxazol-3-iloximetil-3-(4-(1-(2(S),3-ciclofosforilo-propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona y 1-[4-(1-Bencil-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-il)-3,5-difluoro-fenilamino]-3-(isoxazol-3-iloxi)-propan-2-ol

48
45

EXTRACTO

PROCESOS QUÍMICOS & INTERMEDIARIOS

La invención se relaciona con procesos químicos e intermediarios químicos que son útiles en la formación selectiva de un grupo primario mono-fosforilo (-OPO(OH₂)) en un sistema que contiene terminal 1,2-diol-propanoil (HO-CH₂CH(OH)-CO-), y con procesos químicos e intermediarios químicos (y procesos para su fabricación) particularmente útiles para la fabricación de agentes bacterianos anti-Gram positivos de oxazolidinona que contienen dicha funcionalidad, en particular para la preparación de 5(R)-Isoxazol-3-iloimetil-3-(4-(1-(2(S)hidroxi-3-fosforilo-propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-il)-3,5difluorofenil)oxazolidin-2-ona.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00090190 00000000 Folios: 49
Fecha (AMB): 2000-11-24 17:14:30
Trámite: 002 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [X]

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador. 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D C - Colombia



50

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D C

Doctor
RAMIRO CASTRO DUQUE

REFERENCIA	Radicación No	00-90190
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	0641
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que

- Modificar el título, ya que debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención y estar acorde con la descripción y las reivindicaciones
- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el certificado de existencia y representación legal de la sociedad solicitante
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art 26-k, Dec 486/2000)
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art 27-c, D 486/00)
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma (Art 27-b, D 486/00)

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

15 MAR. 2001

Se recuerda al interesado que debe presentar dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y en los casos en que haya lugar la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

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