

Drigard & Castro

Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

AS: 04.459

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00090190 00000002

Folios: 55

Fecha (AMD): 2001-05-10 16:39:02

Trámite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: Expediente No.00 090.190 - Solicitud de Patente

a favor de: **AstraZeneca AB**

Titulada: PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS DE MONO-FOSFORILO DE SISTEMAS QUE CONTIENEN TERMINAL 1,2-DIOL-DIOLPROPANOIL, EN PARTICULAR PARA PREPARAR ALGUNOS COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS DE OXAZOLIDINONA QUE CONTIENEN DICHA FUNCIONALIDAD Y ALGUNOS INTERMEDIARIOS UTILES EN SU PRESENTACIÓN

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la sociedad AstraZeneca AB, según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista de fecha 15 de Marzo de 2001, y de acuerdo con los Artículos 38 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Nuevo título de acuerdo con la observación del señor examinador.
2. Documento de poder con cesión de los derechos sobre la invención conferido por el solicitante, debidamente apostillado.
3. Artes finales (2 de 12 cm X 12 cm y 1 de 6 cm X 6 cm).
4. La dirección del solicitante es:
S-151 85 Sodertalje, Suecia. El lugar de constitución del solicitante es Suecia.

Brigard & Castro

Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

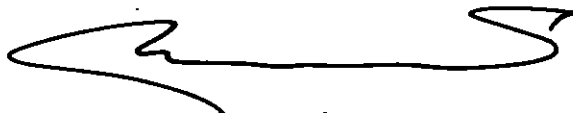
Tel. Conm. 3802200

Tel./Fax: (57 1) 2827976

E-Mail: bricas@brigardycastro.com.co

5. Extracto para publicación, tarjeta de archivo temático y tarjeta de Propietarios con el nuevo título.
6. Copia certificada por la Oficina de Patentes de Gran Bretaña, de la primera solicitud presentada para la misma invención, de la cual REIVINDICAMOS PRIORIDAD, junto con su correspondiente traducción del inglés al castellano.

Del señor Jefe atentamente,



RAMIRO CASTRO DUQUE

C.C. No. 170.322 de Bogotá

Código 340

Cra 7a. No. 16-56 Piso 9

Bogotá, Mayo 09, 2001

CPB/hsr.

Se extraen folios 34 y 35
Correspondientes a forjados.
Folio 36 correspondiente a extracto

8456
63**POWER WITH ASSIGNMENT
COLOMBIA**

The undersigned

ANGELA CHARLOTTE CURRIE
DAVID SIMON ENNIS
DEBRA AINGE
KENNETH EDWIN HERBERT WARREN
MICHAEL BARRY GRAVESTOCK

residing at

Charter Way, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom
Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire, LE11 5RH, United Kingdom
Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire, LE11 5RH, United Kingdom
Charter Way, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom
35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451, USA

hereby appoint

RAMIRO CASTRO and HECTOR GOMEZ
Carrera 7 No 16-56 Pisos 9 & 10
Apartado Aereo 3692
Bogota, COLOMBIA

as attorney/s with special and sufficient powers to apply for and obtain from the competent national offices and authorities of COLOMBIA a Letters Patent for

CHEMICAL PROCESSES AND INTERMEDIATES

to be issued in the name of

AstraZeneca AB
of

S-151 85, Sodertalje, Sweden

to whom assignment has been made of all right and title to the said invention for the territory of COLOMBIA foresaid, without any restriction whatever. The assignee/s also sign these presents in token of acceptance of the said assignment and hereby authorise the said attorney/s to take all necessary steps before the said offices and authorities for the purposes above stated; to make petitions, declarations and claims; to draw and sign specifications, amendments and appeals; to pay all fees and instalments and to make all payments required by law and withdraw the same if necessary; to receive all documents and securities giving proper receipts therefor; to desist and to fulfill all other requisites and, finally, to use, all means which said attorney/s shall deem proper for the safeguard of the interests of the constituents, who hereby ratify and confirm all and whatsoever the said attorney/s shall lawfully do by virtue of these presents, with full powers of substitution and revocation.



William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country:* United States of America

This public document...

2. *has been signed by*..... **Regina Ann Landers**

3. *acting in the capacity of*..... **Notary Public**

4. *in the state of Massachusetts, whose commission expires on*
October 9, 2003
.....

CERTIFIED

5. *at Boston, Massachusetts*

6. *on*..... **March 9, 2001**

7. *by the Secretary of the Commonwealth*

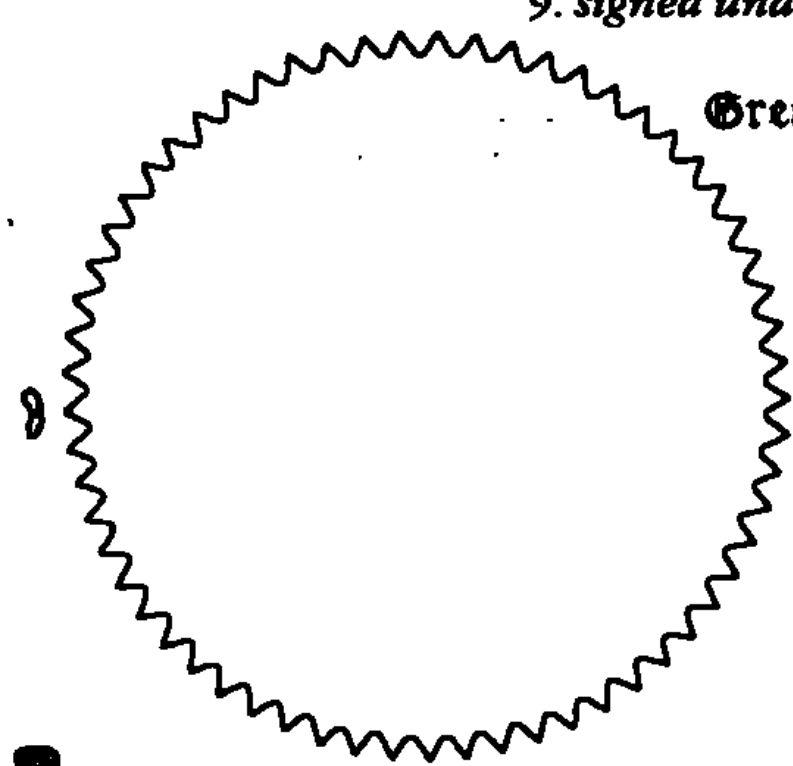
8. **174571**
.....

9. *signed under the*

Great Seal of the Commonwealth

10. *Signature:*

William Francis Galvin
William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



84 # 55

Assignee/s

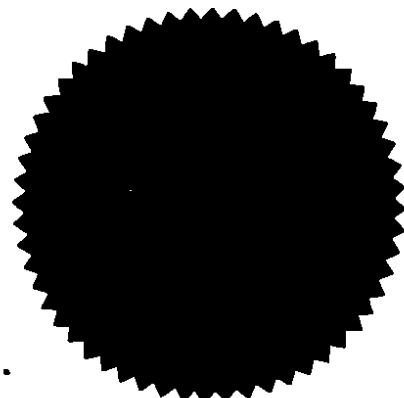
✓
Joanne Margaret Marshall
JOANNE MARGARET MARSHALL
AUTHORISED OFFICER - ASTRAZENECA AB

Assignor/s

* Kenneth Edwin Herbert Warren
KENNETH EDWIN HERBERT WARREN

* Angela Charlotte Currie
ANGELA CHARLOTTE CURRIE

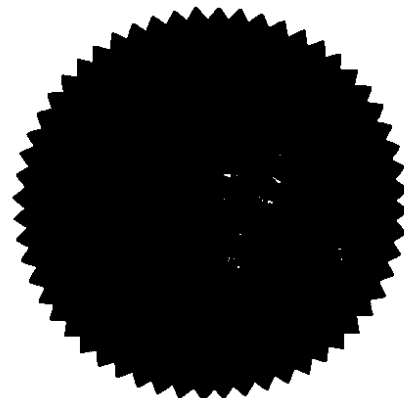
LB Hody
NOTARY PUBLIC



* David Simon Ennis
DAVID SIMON ENNIS

* Debra Ainge
DEBRA AINGE

[Signature]
NOTARY PUBLIC



Michael Barry Gravestock
MICHAEL BARRY GRAVESTOCK

Regina A. Sanders
NOTARY PUBLIC

MY COMMISSION EXPIRES
OCTOBER 9, 2003

6098

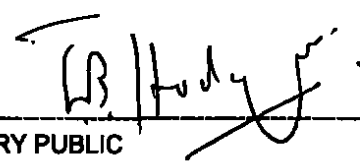
(3)

NOTARIAL CERTIFICATION

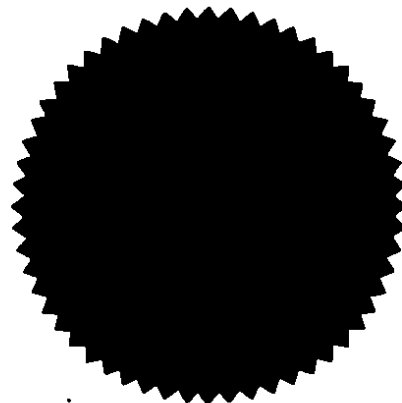
- (1) I, a Notary Public, certify that
- (2) on the 16th day of November 2000
before me personally appeared
- (3) KENNETH EDWIN HERBERT WARREN and
ANGELA CHARLOTTE CURRIE

to me known and known to me to be of legal capacity and acknowledged their
signatures appearing on the foregoing instrument and ratified the same. I attest.

- (4) Signed in Wilmslow, Macclesfield, England.
- (5) Dated on 16 November 2000



NOTARY PUBLIC



57

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **J B Hodgson**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **21 March 2001**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G874976**

9. Stamp:
timbre:



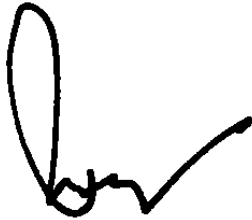
10. Signature: **J. M. A. Mason**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

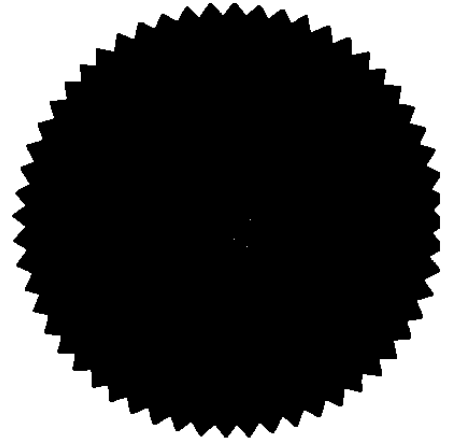
6x
501

NOTARIAL CERTIFICATION

- (1) I, a Notary Public, certify that
- (2) on the 19th day of December 2000
before me personally appeared
- (3) DAVID SIMON ENNIS and DEBRA AINGE
to me known and known to me to
be of legal capacity and
acknowledged their signatures
appearing on the foregoing
instrument and ratified the same.
I attest.
- (4) Signed in: Loughborough, Leicestershire, England
- (5) Dated on: 19th December 2000



NOTARY PUBLIC



APOSTILLE

59

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Peter Byass**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 21 March 2001
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G874994**

9. Stamp:
timbre:



10. Signature: **J. M. A. Mason**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

62 60
10

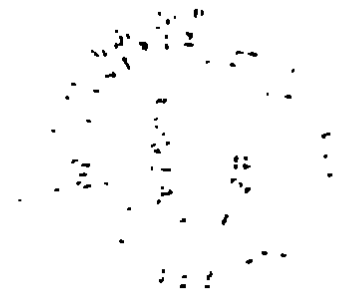
(5)

NOTARIAL CERTIFICATION

- (1) I, a Notary Public, certify that
- (2) on the 12 day of January, 2001
- (3) before me personally appeared
MICHAEL BARRY GRAVESTOCK
to me known and known to me to
be of legal capacity and
acknowledged his signature
appearing on the foregoing
instrument and ratified the same.
I attest.
- (4) Signed in Waltham, MA USA
- (5) Dated on January 12, 2001

Regina A. Sanders
Notary Public

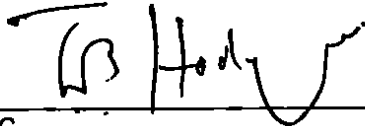
MY COMMISSION EXPIRES
OCTOBER 9, 2003



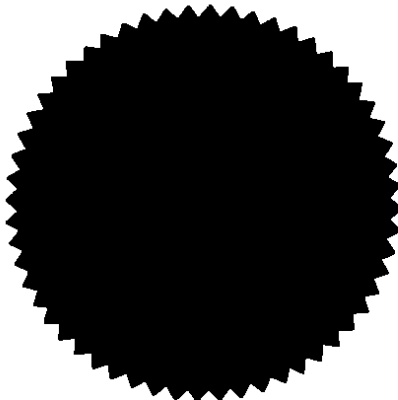
63 61
X 63

NOTARIAL CERTIFICATION

- I certify that Mr.(Messrs.) Mrs
- (1) JOANNE MARGARET MARSHALL
who signed the foregoing
instrument on behalf of
- (2) ASTRAZENECA AB
a corporation duly organized and
legally existing under the laws
- (3) of the State of Sweden
- (4) domiciled at Sweden
is(are) its legitimate
- (5) Attorney
in accordance with the appointment
issued in the City of
- (6) Sodertalje, Sweden
- (7) On 3rd January 2000
by the Board of Directors of
said corporation, which appointment
I have seen.
- I further certify that said
individual(s) is(are) duly
authorized to sign the foregoing
instrument in the name of said
Corporation in accordance with
his(their) above-mentioned
position(s)
- I finally certify that the
purposes for which said
instrument is granted are within
the scope of the object or
activities of said corporation,
in accordance with the Act of
Incorporation
- (8) issued in the City of Sodertalje
- (9) and dated 31st October 1913
which both I have seen.
- I attest.
- (10) Signed in: Macclesfield, Cheshire
- (11) Dated on: 25 October 2000



NOTARY PUBLIC



APOSTILLE

62

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **J B Hodgson**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 21 March 2001

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G874975**

9. Stamp:
timbre:



10. Signature: **J. M. A. Mason**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat



4459

Columbia
KZ
63
INVESTOR IN PEOPLE

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

I also certify that by virtue of an assignment registered under the Patents Act 1977, the application is now proceeding in the name as substituted.

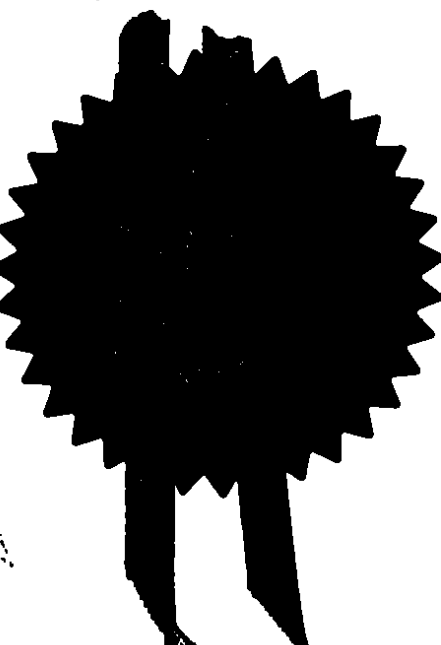
In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

Signed

Dated 17 October 2000



An Executive Agency of the Department of Trade and Industry

65 X 64

GB9928499.4

By virtue of a direction given under Section of the Patents Act 1977, the application is proceeding in the name of

ASTRAZENECA AB,
Incorporated in Sweden,
S-151 85 Sodertalje,
Sweden

[ADP No. 07822448003]

6665

GB9928499.4

SECTION 30 (1) (A) APPLICATION FILED 4/7/00.

By virtue of a direction given under Section of the Patents Act 1977, the application is proceeding in the name of

ASTRAZENECA UK LIMITED
Incorporated in the United Kingdom
15 Stanhope Gate
LONDON
W1Y 6LN
United Kingdom

[ADP No. 07810294001]

03DEC99 E496455-1 002934
P01/7700 0.00-9928499.4

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

NEWPORT
03 DEC 1999
7
THE PATENT OFFICE

1. Your reference

PHM. 99-173/GB/P

2. Patent application number

(The Patent Office will fill in this part)

9928499.4

- 3 DEC 1999

3. Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)

ZENECA Ltd
15 Stanhope Gate
LONDON
W1Y 6LN. GB

Patents ADP number (if you know it)

6254007002

If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation

4. Title of the invention

CHEMICAL PROCESSES AND INTERMEDIATES

5. Name of your agent (if you have one)

BRYANT, Tracey

"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)

Global Intellectual Property
AstraZeneca PLC
Mereside, Alderley Park
Macclesfield, Cheshire
SK10 4TG, GB

Patents ADP number (if you know it)

6975908002

6. If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number

Country

Priority application number
(if you know it)

Date of filing
(day / month / year)

7. If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application

Number of earlier application

Date of filing
(day / month / year)

9. Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer "Yes" if:

- a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or
- b) there is an inventor who is not named as an applicant, or
- c) any named applicant is a corporate body.

See note (d))

Patents Form 1/77

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document.

Continuation sheets of this form

Description

28 *Ne*

Claim(s)

Abstract

Drawing(s)

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination and search (Patents Form 9/77)

Request for substantive examination (Patents Form 10/77)

Any other documents (please specify)

11.

I/we request the grant of a patent on the basis of this application.

Signature

Date

Lynda May Slack

02 December 1999

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

MRS LYNDA M SLACK - 01625 516173

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

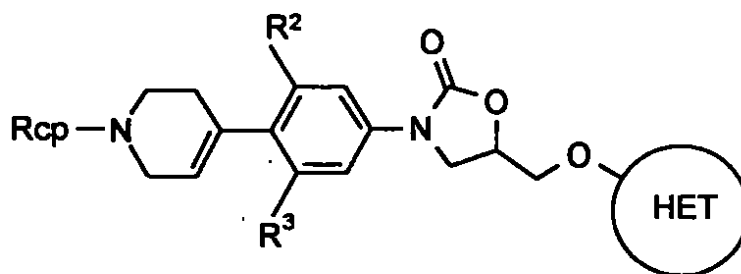
- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- If you have answered "Yes" Patents Form 7/77 will need to be filed.
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

Patents Form 1/77

CHEMICAL PROCESSES & INTERMEDIATES

The invention relates to chemical processes and chemical intermediates. More particularly, it relates to processes and intermediates which are useful in the selective formation of a primary mono-phosphoryl group in a terminal-1,2-diol-propanoyl containing system, most particularly certain oxazolidinone anti-Gram positive bacterial agents containing such functionality. The invention also relates to processes for the manufacture of said intermediates and to processes for the manufacture of such oxazolidinone compounds utilising said intermediates.

Co-pending International Patent Application No. GB99/01753 describes a new class of antibacterial oxazolidinone compounds which are effective as anti-Gram positive bacterial agents, and certain processes for their manufacture. Of the compounds disclosed, those of the formula (I) are included :



(I)

wherein

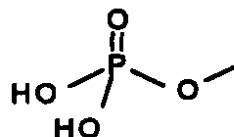
HET is a C-linked 5-membered heteroaryl ring containing 2 to 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, which ring is optionally substituted on an available carbon atom by 1 or 2 substituents independently selected from (1-4C)alkyl, amino, (1-4C)alkylamino, (1-4C)alkoxy and halogen, and/or on an available nitrogen atom (provided that the ring is not thereby quaternised) by (1-4C)alkyl;

R² and R³ are independently hydrogen or fluoro;

R_{cp} is of the formula R^{13p}CO- (wherein R^{13p} is (1-10C)alkyl substituted by two or more hydroxy groups; 2 of which are in a 1,2-diol orientation, ie. there is a terminal primary alcohol with an adjacent secondary alcohol), or pharmaceutically-acceptable salts, or in-vivo-hydrolysable esters thereof.

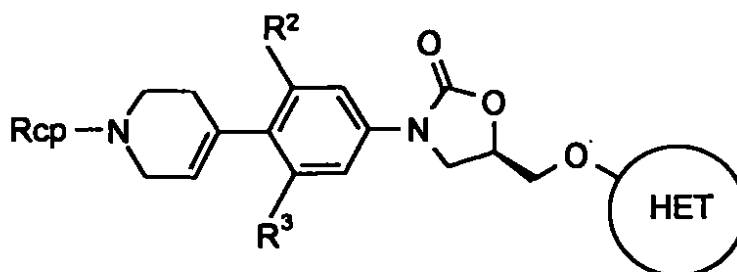
Of the above compounds, those in which HET is (unsubstituted) isoxazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, isothiazol-3-yl or 1,2,5-thiadiazol-3-yl are preferred.

In-vivo hydrolysable esters include compounds of formula (I) and (I-1) in which any free hydroxy group independently forms a phosphoryl ester of the formula (PD3) :



(PD3)

- 5 Of the compounds of formula (I), those of formula (I-1) are the pharmaceutically active anti-bacterial enantiomer. The pure enantiomer depicted in (I-1), or mixtures of the 5R and 5S enantiomers, for example a racemic mixture are included in GB99/01753. If a mixture of enantiomers is used, a larger amount (depending upon the ratio of the enantiomers) will be required to achieve the same effect as the same weight of the pharmaceutically active
- 10 enantiomer. For the avoidance of doubt the enantiomer depicted below is the 5R enantiomer.



(I-1)

- Furthermore, some compounds of the formula (I) and (I-1) may have other chiral centres. It is to be understood that the invention encompasses all such optical and diastereo-
- 15 isomers, and racemic mixtures, that possess antibacterial activity. It is well known in the art how to prepare optically-active forms (for example by resolution of the racemic form by recrystallisation techniques, by chiral synthesis, by enzymatic resolution, by biotransformation or by chromatographic separation) and how to determine antibacterial activity.

- Of the above compounds of formula (I) and (I-1), 5(R)-isoxazol-3-yloxymethyl-3-
- 20 (4-(1-(2(S)-hydroxy-3-phosphoryl-propanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one (hereinafter the "said compound") is especially preferred.

- The preparation of the said compound is described within GB99/01753, and the preparation is illustrated in the accompanying Scheme herein (titled "Existing Route"). The preparation described includes isolation of the primary mono-phosphoryl compound
- 25 (Reference Example 15) from a mixture of compounds (including, for example, the bis-phosphoryl and cyclic phosphoryl compounds) by use of Medium Pressure Liquid

Chromatography using ethyl acetate as the eluant. Other compounds of formula (I) and (I-1) above may be prepared using analagous chemistry. The detailed chemistry and reaction conditions employed is described in the accompanying non-limiting Examples, or is within the skill of the ordinary organic/medicinal chemist (see also WO 97/30995, the relevant process sections of which are incorporated herein, for details on prepartion of certain intermediates).

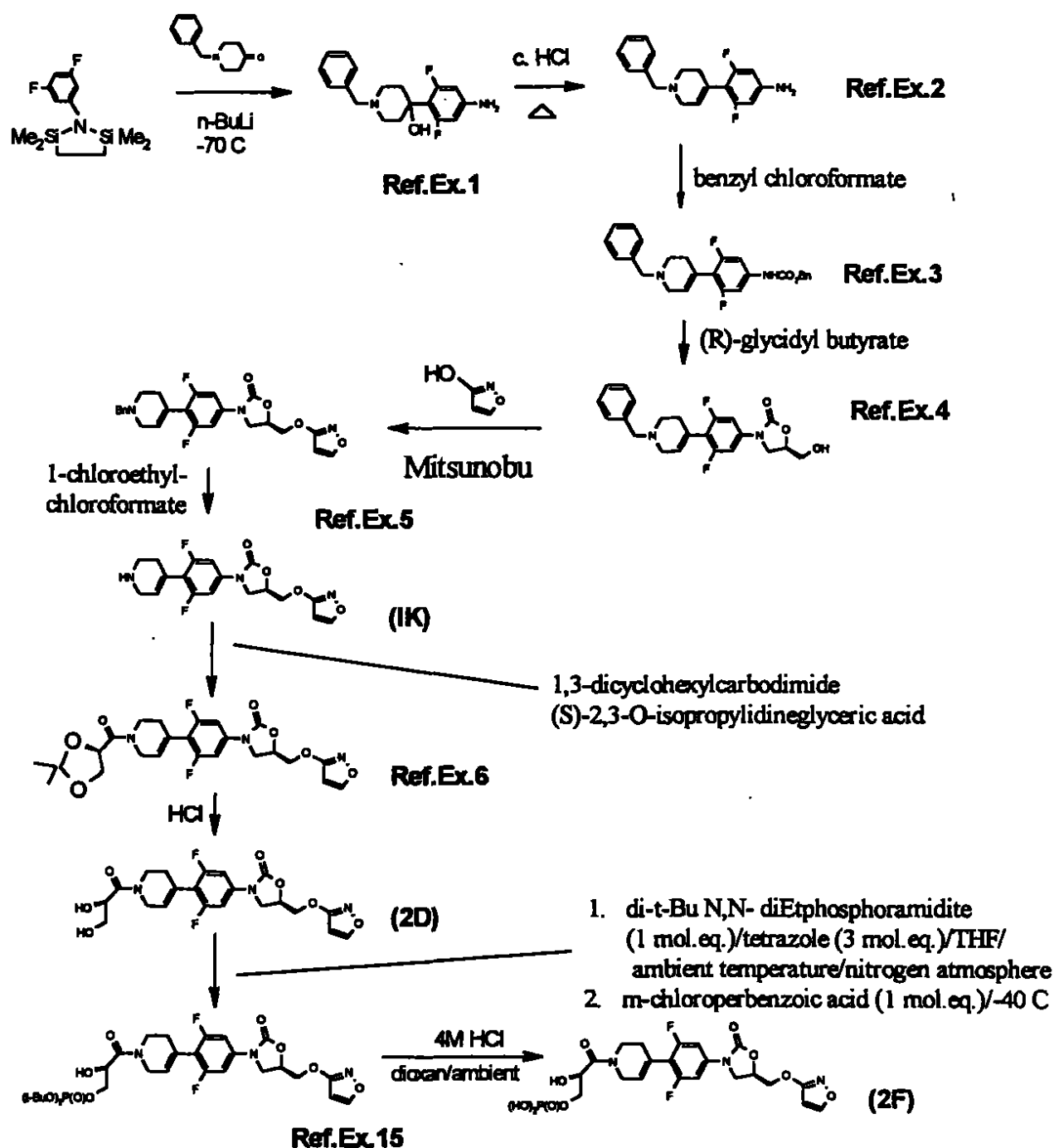
Co-pending International Patent Application No. GB99/01753 discloses that for a compound of formula (I) and (I-1) containing a number of free hydroxy groups, those groups not being converted into a prodrug functionality may be protected (for example, using a t-butyl-dimethylsilyl group), and later deprotected. Also, enzymatic methods may be used to selectively phosphorylate or dephosphorylate alcohol functionalities. The prodrugs containing groups (PD3) may be prepared by reaction of a compound of formula (I) and (I-1) containing suitable hydroxy group/s with a suitably protected phosphorylating agent (for example, containing a chloro or dialkylamino leaving group), followed by oxidation (if necessary) and deprotection.

The "Existing Route" to the said compound, although satisfactory, is not particularly suitable for the manufacture of large quantities of such products. There are a large number of chemical stages, and as such, losses in yield at each stage can contribute to the overall yield of final product being non-optimal. Selectivity of reaction is important and can impact upon the yield of desired product obtained. Poor selectivity can also lead to the formation of undesired by-products which require removal. There is therefore a need to devise chemical routes which are efficient and make good use of raw materials and intermediates. In particular, the "Existing Route" has potential difficulties associated with the selective formation, in good yield, of the primary mono-phosphoryl/secondary hydroxy moiety. Such preparation difficulties are encountered in the preparation of any primary mono-phosphoryl group in a terminal-1,2-diol-propanoyl containing system.

Apart from the "Existing Route", other routes to the said compound (and by analogy to other compounds of formula (I) and (I-1)) are possible. These include, for example,

- (i) a final stage reaction of 3-hydroxyisoxazole with the 5-hydroxymethyl-oxazolidinone (with the left-hand side of the molecule assembled);

- (ii) the reaction of the left-hand side piperidine (having a 4-triflate or 4-enol phosphate group) with a 4-phenyl metallated oxazolidinone (such as a 4-tin compound with the right-hand side of the molecule assembled) using Pd or Ni coupling chemistry;
 - (iii) the reaction of a left hand side pyridine (or pyridine N-oxide) having, for example,
5 a 4-chloro leaving group, with a 4-(metallo)-phenyl oxazolidinone (with the right-hand side of the molecule assembled), followed by reduction of the pyridine to a 1,2,5,6-tetrahydropyridine;
 - (iv) the reaction of a left hand side pyridine having a 4-boronic acid group, with a 4-(leaving group)-phenyl oxazolidinone (with the right-hand side of the molecule assembled) using Pd chemistry, followed by reduction of the pyridine to a 1,2,5,6-tetrahydropyridine.
- 10 Suitable leaving groups include halo (e.g. iodo, bromo, chloro), triflate or enol phosphate.

Scheme - Existing RouteNotes :

- The protected aniline used as the initial starting material may alternatively be protected as $-\text{N}-(\text{SiR}_3)_2$ where each R is independently a (1-4C)alkyl group, eg. $-\text{N}-(\text{SiMe}_3)_2$.

We have now discovered a number of further, convenient and useful, processes for the manufacture of said compound (and by analogy other compounds of formula (I) and (I-1)), which reduces and/or converges the number of reaction stages and, reduces or removes the need for chromatographic purification of intermediates and/or final products. The invention
5 also relates to the application of the chemistry described herein to any system requiring formation of a primary mono-phosphoryl group in a terminal-1,2-diol-propanoyl containing system (such as, for example, 2,3-dihydroxypropanoyl and 3,4-dihydroxy-2-oxo-butyl). In particular, the invention relates to such 1,2-diol-propanoyl containing systems in a compound of formula (I) and (I-1), and most particularly to the said compound.

10 In the accompanying Schemes, the conditions indicated are for illustration. In the Schemes, protecting groups have been referred to. For examples of protecting groups see one of the many general texts on the subject, for example, 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Protecting groups may be removed by any convenient method as described in the literature or known to the skilled
15 chemist as appropriate for the removal of the protecting group in question, such methods being chosen so as to effect removal of the protecting group with minimum disturbance of groups elsewhere in the molecule.

Intermediates (Schemes 1A & 1B)

In one embodiment there are provided certain useful intermediates, and processes
20 for the preparation of these, in particular, the compounds (IE), (IF) and (IK), and the Schemes shown in 1A and 1B. The Schemes may be genericised to cover other analogous compounds of formula (I) and (I-1).

Diol chemistry (Schemes 2A to 2C)

25 In another embodiment there is provided a process for the preparation of 5(R)-isoxazol-3-ylloxymethyl-3-(4-(1-(2(S)-hydroxy-3-phosphoryl-propanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one (the "said compound" - (2F)) comprising the steps illustrated in any one of the accompanying Schemes 2A to 2C.

The Schemes may be genericised to cover other analogous compounds of formula
30 (I) and (I-1). Furthermore, the invention also relates to the application of the chemistry described herein to any system requiring formation of a primary mono-phosphoryl group in a terminal-1,2-diol-propanoyl containing system.

21 1270

A particularly preferred process is that illustrated in Scheme 2B. Thus, the use of the hydroxy acid (2H) allows the formation of a protected primary 1,2-diol species (Compound (2I) in the case of the said compound). This then permits formation of the secondary phosphoryl compound (Compound (2J) in the case of the said compound). Upon treatment
5 with acid this secondary phosphoryl compound rearranges favourably (possibly via a cyclic intermediate) to the primary phosphoryl compound (Compound (2F) in the case of the said compound).

Coupling chemistry (Schemes 3A to 3D)

10 In a further embodiment there is provided a process for the preparation of 5(R)-isoxazol-3-ylloxymethyl-3-(4-(1-(2(S)-hydroxy-3-phosphoryl-propanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one comprising the steps illustrated in any one of the accompanying Schemes 3A to 3D. The Schemes may be genericised to cover other analogous compounds of formula (I) and (I-1).

15 Scheme 3C is particularly preferred, and offers the advantageous use of the hydroxy acid (2H) to give the protected primary alcohol, and then selective secondary phosphorylation to give (3D); followed by coupling, and then by deprotection/predominant rearrangement of the secondary phosphoryl compound to the primary phosphoryl compound. Overall, Scheme 3C offers a particularly favourable route to the said compound, comprising
20 comparatively few reaction stages in a convergent fashion.

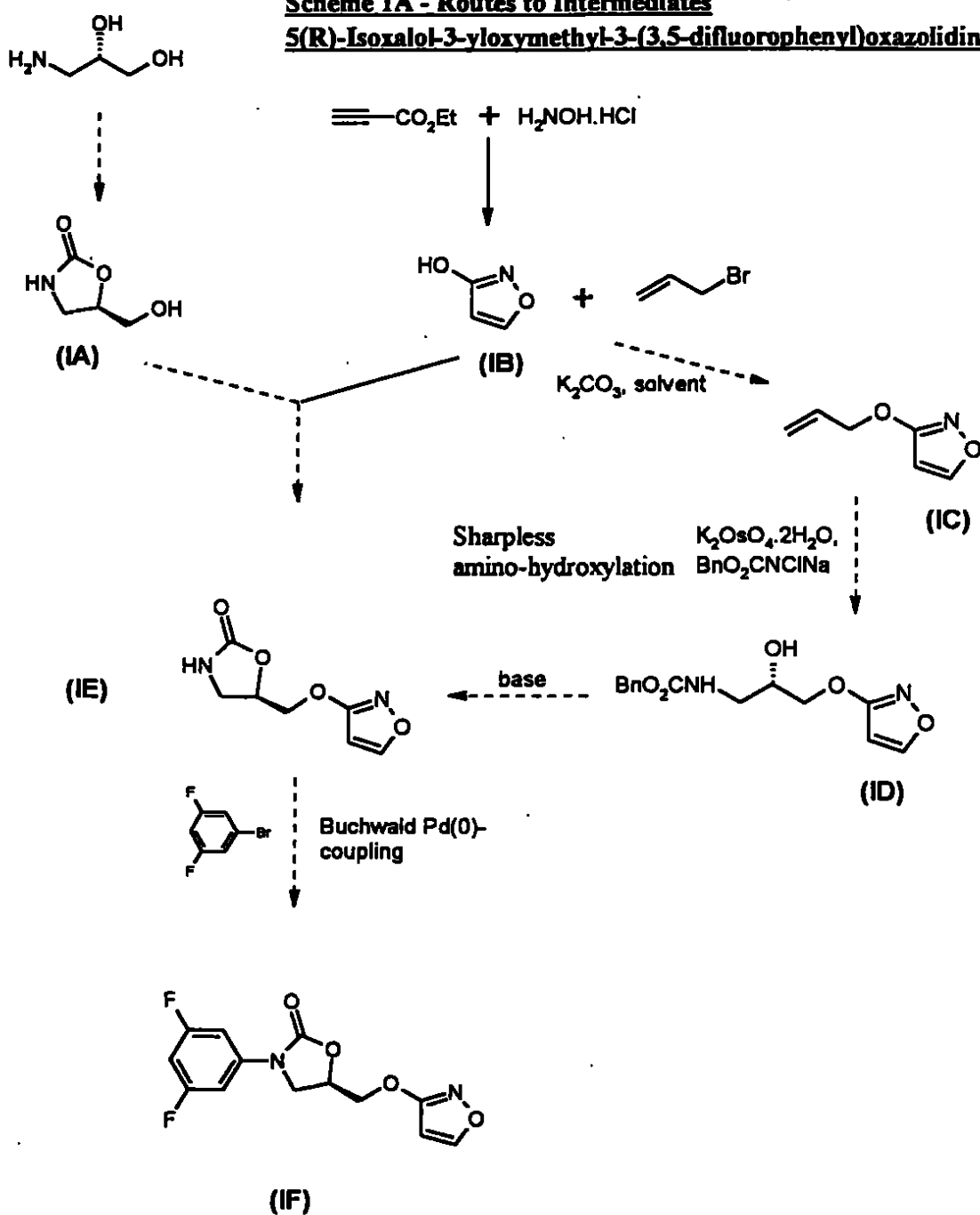
Conveniently the coupling reaction of Schemes 3A to 3D may be carried out in the presence of a suitable base, for example, nBuLi at ca. -70°C, in a suitable inert solvent or diluent, such as, for example, dimethylsulphoxide, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran (THF), tetrahydropyran, diglyme or toluene. A preferred solvent is a mixture of THF and
25 toluene. The reaction is conveniently performed at a temperature in the range, for example, -100 to -70°C, conveniently at or near -70°C.

The coupling of Schemes 3A to 3D may also be achieved via Grignard chemistry, using, for example, an appropriate 4-bromo-phenyl compound in place of (IF).

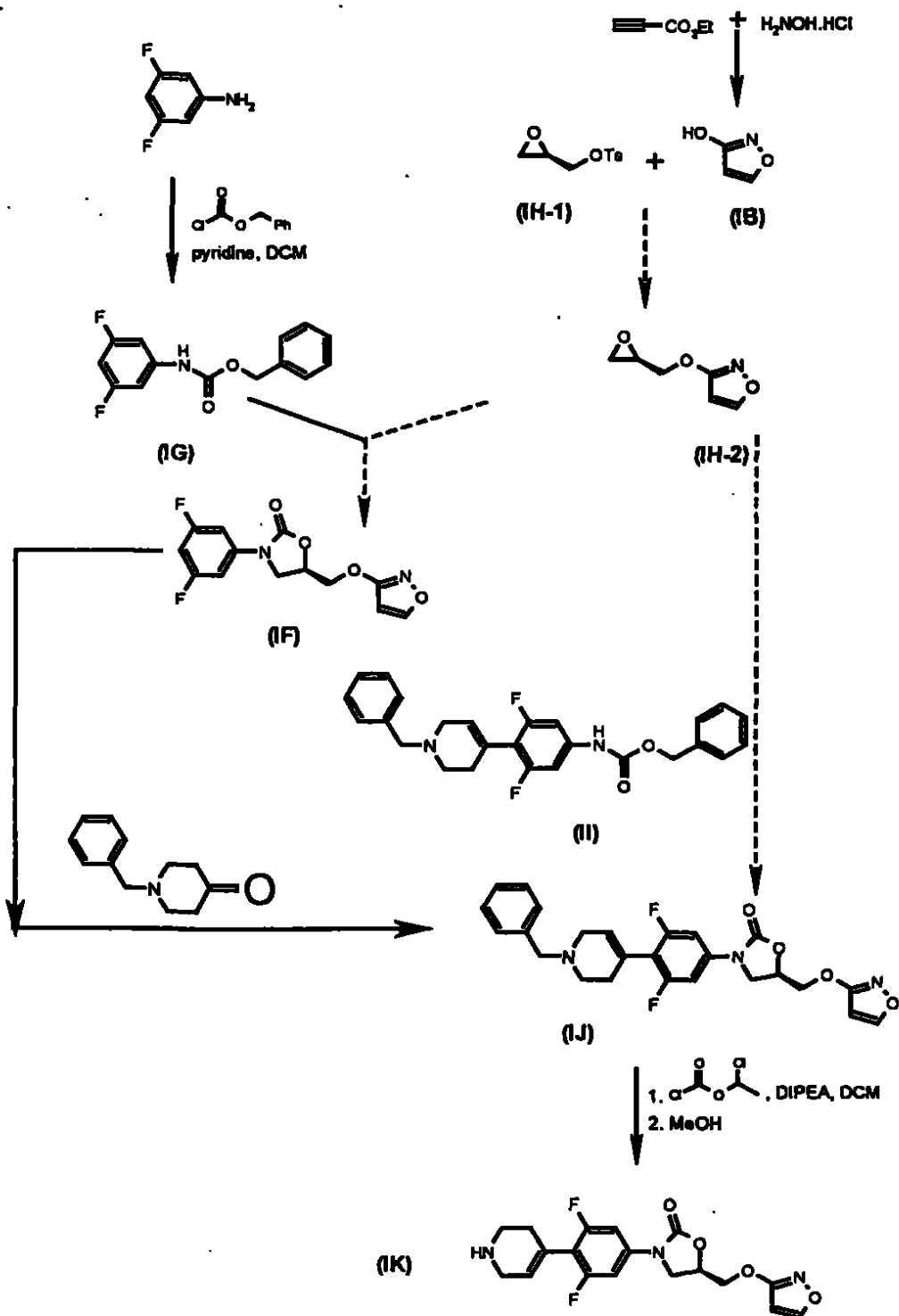
The starting materials for the reactions described herein may be obtained as
30 described herein, or by analogy to such methods, or by standard procedures of organic chemistry.

The processes and intermediates described herein are illustrated within the accompanying non-limiting Examples which are provided for the purpose of illustration only.

According to a further feature of the invention there is provided the use of an intermediate as described herein for the manufacture of a compound of formula (I) and (I-1)
5 (or of the said compound).

Scheme 1A - Routes to Intermediates**5(R)-Isoxalol-3-yloxymethyl-3-(3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one****Notes :**

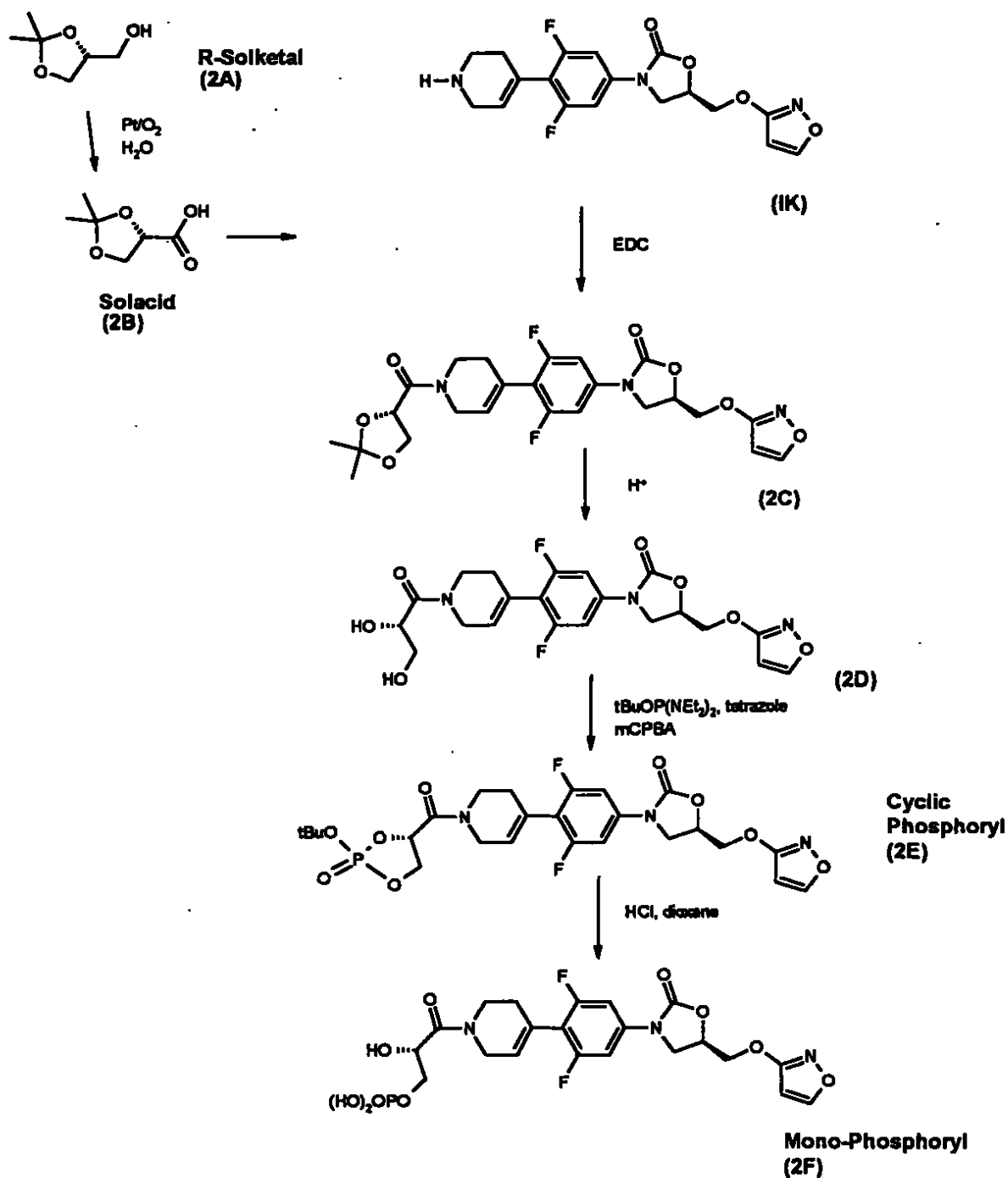
- Intermediates (IE) and (IF) are preferred intermediates.
- In the reaction of (IB) to (IC), and of (IE) to (IF), a leaving group other than Br could also be used. For the reaction of (IB) to (IC), allyl alcohol could be used and the substitution performed in a reverse sense to that shown with a leaving group (e.g. chloro or mesylate).

Scheme 1B - Routes to Intermediates**S(R)-Isoralol-3-yloxymethyl-3-(3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one****S(R)-Isoralol-3-yloxymethyl-3-(4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one****Notes :**

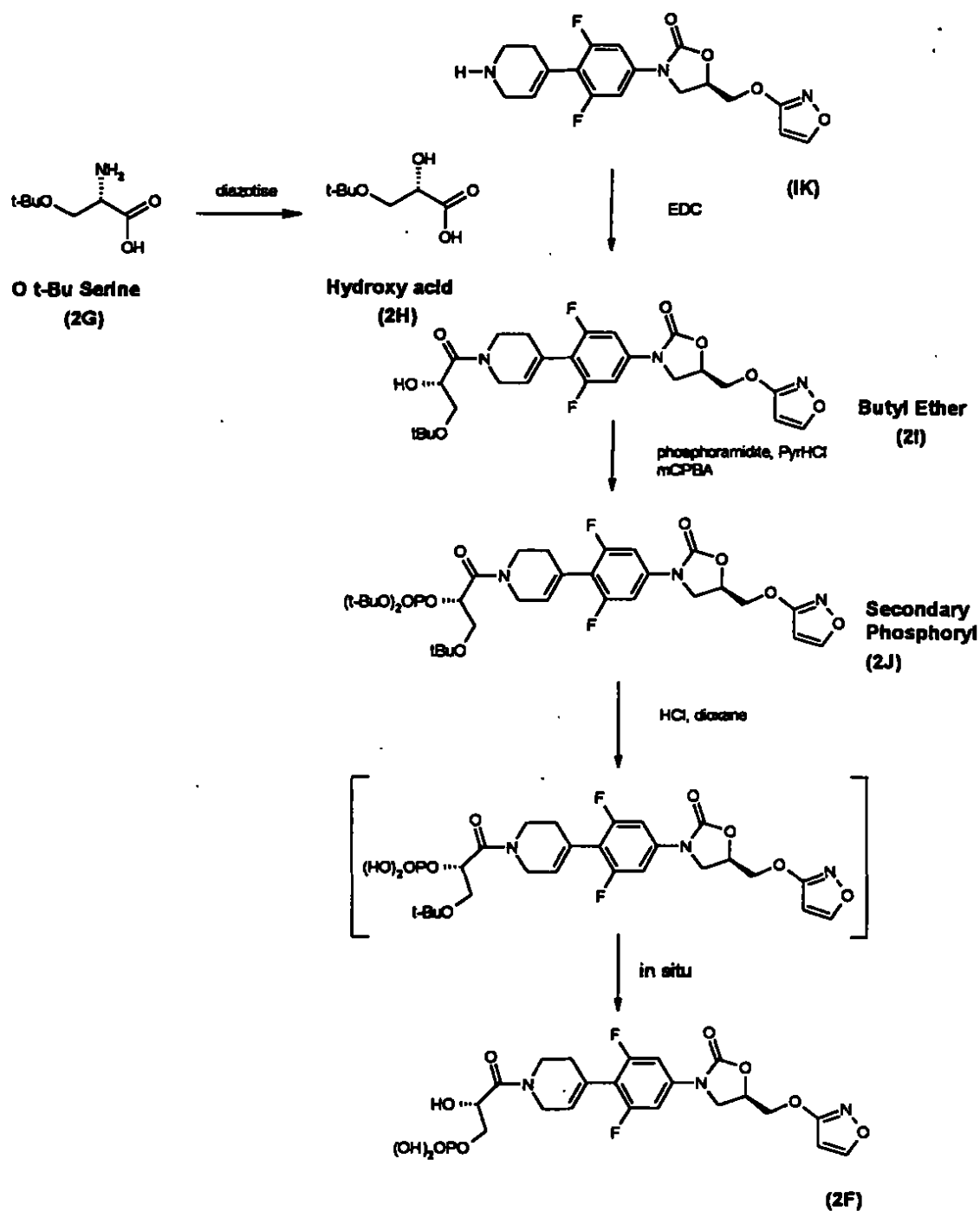
1. Nosylate and mesylate may also be used in place of tosylate in the epoxide (IH-1).

73
72

2. Protecting groups other than benzyl (e.g. t-BOC) may also be used in compounds (II) & (I).
3. Chiral integrity of (IH) and (IF) may be determined by HPLC or chiral shift nmr.
4. If chirality is not retained in reaction of (IB) with the epoxide (IH-1), then the
- 5 other epoxide isomer may be used as a starting material. If a racemate is obtained, chiral resolution/chromatography may be used to obtain the desired isomer.
5. The reaction of (IG) with (IH-2) is performed in the presence of a base such as n-BuLi. Weaker bases are to be preferred, such as triethylamine, Triton-B (TM) and CsF (see Tetrahedron, 55, 14381 (1999)).
- 10 6. DIPEA is di-isopropyl-ethylamine.

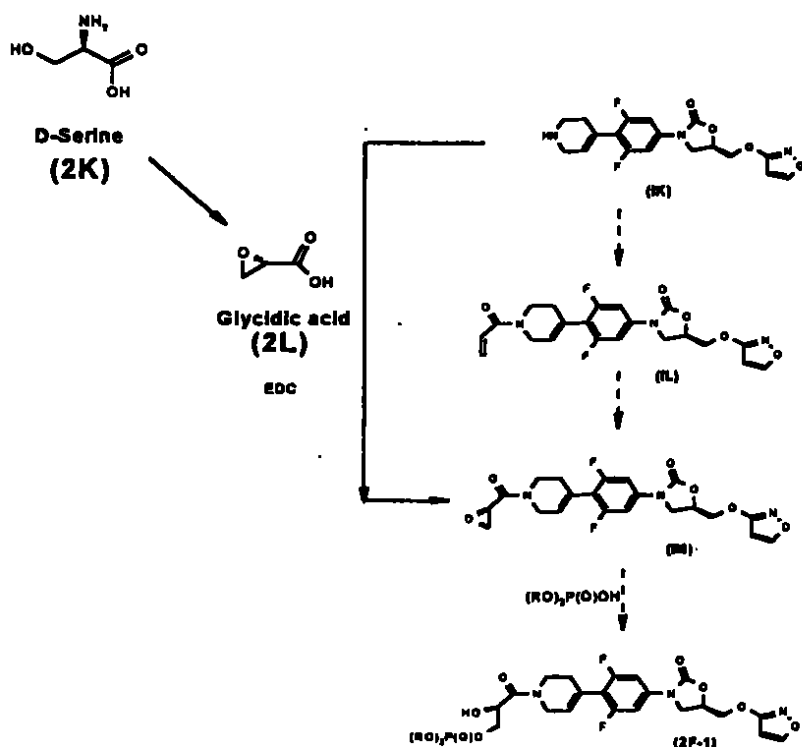
Scheme 2A - Diol Chemistry : Route to diol and cyclic phosphoryl chemistry**Notes :-**

1. The opening of the cyclic phosphate (2E) provides for predominant selectivity as
- 5 the mono-phosphoryl compound (e.g. 85 : 15 - primary : secondary).

Scheme 2B - Diol Chemistry : Route to protected diol and rearrangement to primary mono-phosphoryl**Notes :**

- 5 1. The reaction of (2G) to (2H) is performed under standard conditions, with retention of stereochemistry.

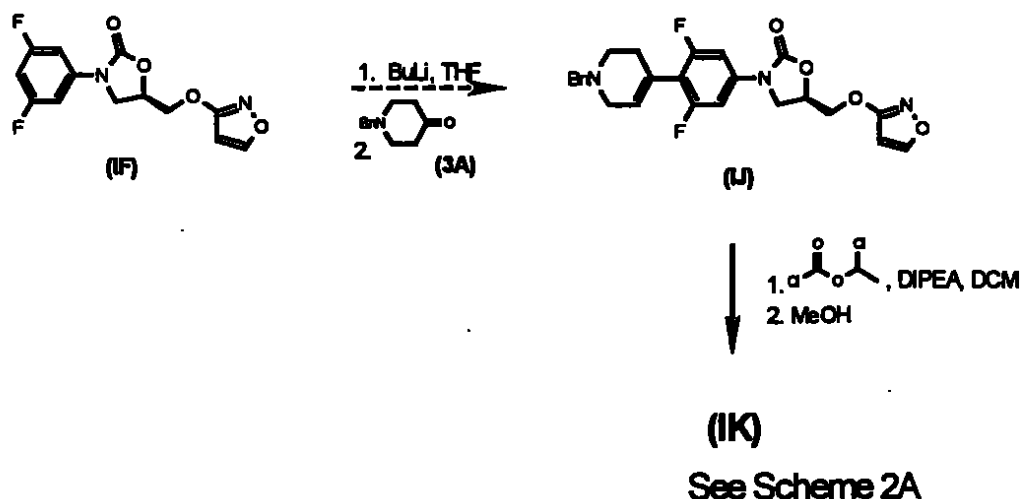
2. The use of the hydroxy acid allows the formation of a protected primary 1,2-diol species. This permits the formation of the secondary phosphoryl compound (2J). Upon treatment with acid (e.g. 4M HCl at ambient temperature) this secondary phosphoryl compound rearranges favourably (possibly via a cyclic intermediate) to the primary phosphoryl compound (2F). The rate of rearrangement is dependant on acid concentration and temperature.
3. Other non-bulky protecting groups in place of t-Bu may be used in (2G) and (2H), for example, any (1-4C)alkyl group; any silyl group (for example trimethylsilyl); or a benzyl group (e.g. using acid catalysed removal).

Scheme 2C - Diol Chemistry : Route to primary mono-phosphoryl**Notes :**

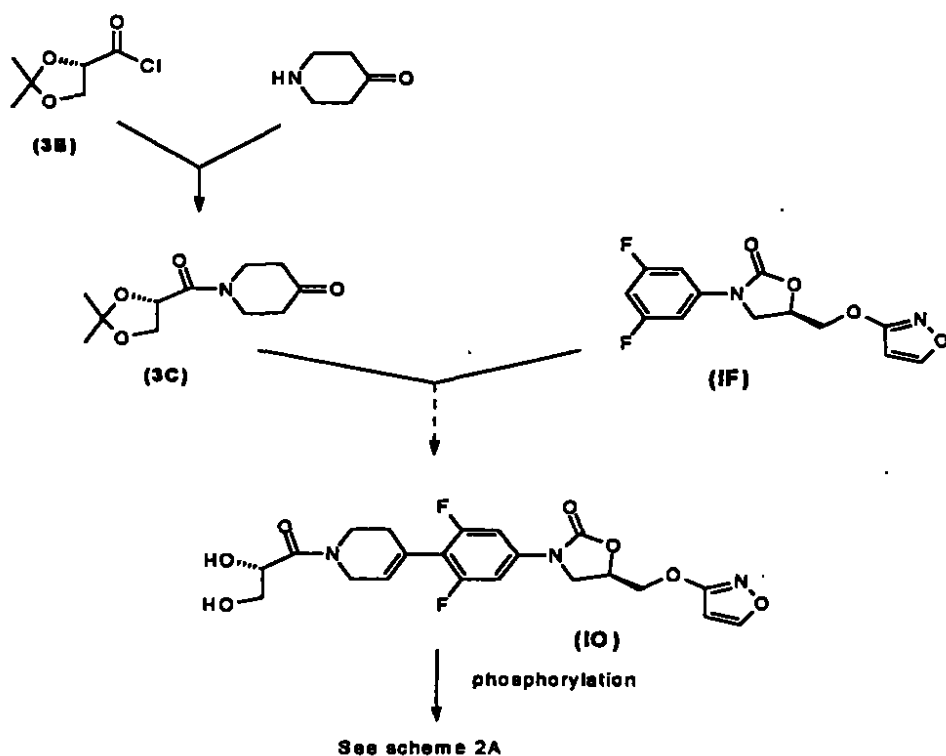
1. R includes (1-4C)alkyl, for example, methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, butyl, iso-butyl, tert-butyl; hydrogen and benzyl.

In this specification the generic term "(1-4C)alkyl" includes both straight-chain and branched-chain alkyl groups. However references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight-chain version only and references to individual branched-chain alkyl groups such as "isopropyl" are specific for the branched-chain version only. An analogous convention applies to any other generic terms.

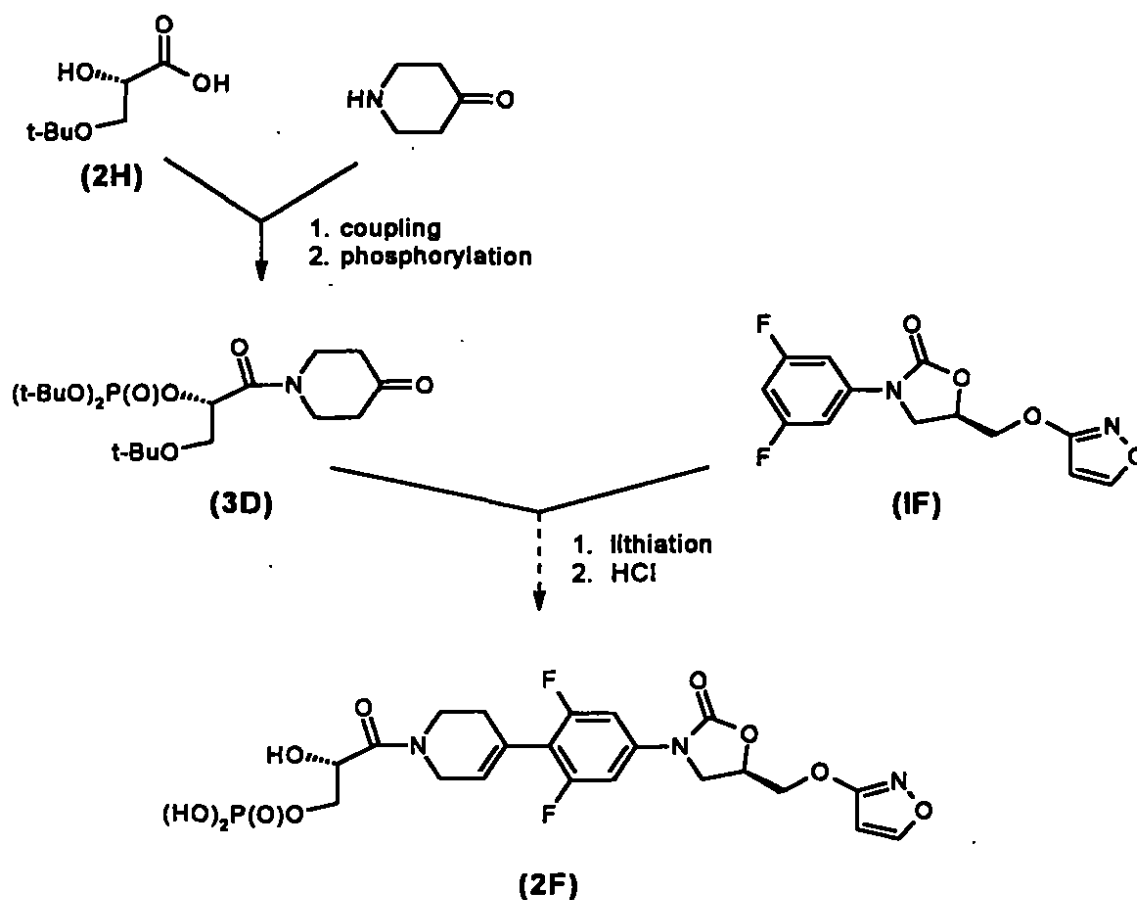
2. The reaction with the epoxide (1M) gives predominantly the primary phosphoryl compound.

Scheme 3A - Coupling Reaction:1**Notes :**

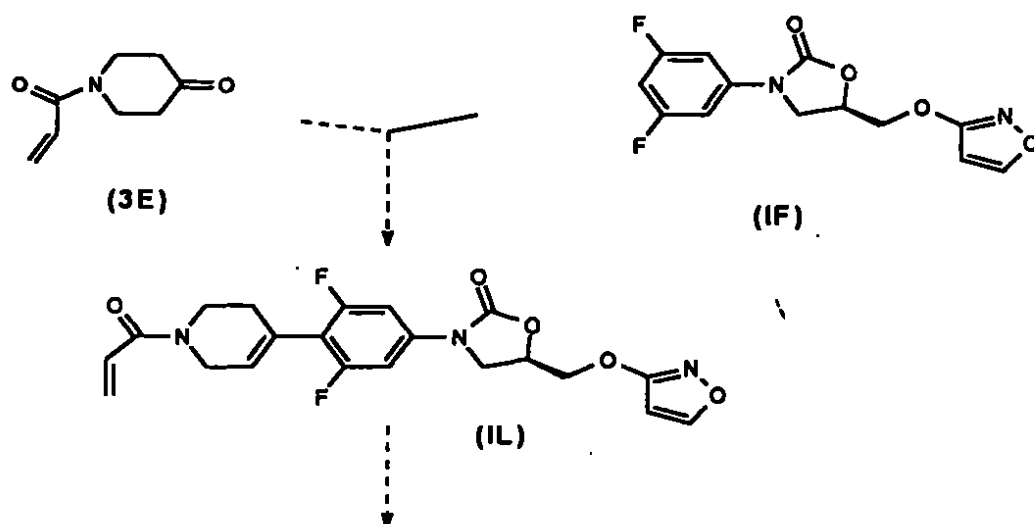
1. In the reaction of (IF) with (3A), other metallating agents other than BuLi may be used (for example, LDA).
2. In the reaction of (IF) with (3A), after treatment of (IF) with BuLi the lithiated compound may be transmetallated with, for example titanium chloride, titanium i-propoxide or cerium chloride at a tempertaure of about -30 C . Such transmetallation restricts enolisation of the piperidinone and so aids reaction at the desired centre.

Scheme 3B - Coupling Reaction 2**Notes :**

1. (3B) may be prepared from (2B) - see scheme 2A - using standard chemistry.

Scheme 3C - Coupling Reaction 3**Notes :**

- (2H) may be prepared from O-t-Bu-serine (2G) using standard chemistry - see Scheme 2B.
- A cyclic phosphoryl equivalent of (3D) may also be used, which (after the coupling reaction) is then opened to give the primary mono-phosphoryl compound (see Scheme 2A).

Scheme 3D - Coupling Reaction 4

The invention is illustrated, but not limited, by the following Examples in which (hereinbefore and hereinafter) unless otherwise stated :-

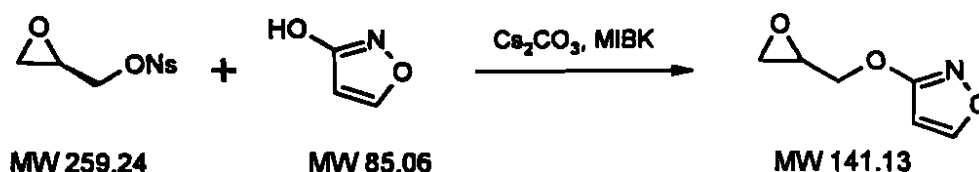
- 5 i) evaporations were carried out by rotary evaporation in vacuo and work-up procedures were carried out after removal of residual solids by filtration;
- (ii) operations were carried out at ambient temperature, that is typically in the range 18-26°C and in air unless otherwise stated, or unless the skilled person would otherwise work under an inert atmosphere;
- 10 (iii) column chromatography (by the flash procedure) was used to purify compounds and was performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385) unless otherwise stated;
- (iv) yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable;
- (v) the structure of the end-products of the formula (I) and (I-1) were generally confirmed by NMR and mass spectral techniques [proton magnetic resonance spectra were generally
- 15 determined in DMSO-D₆ unless otherwise stated using a Varian Gemini 2000 spectrometer operating at a field strength of 300 MHz, or a Bruker AM250 spectrometer operating at a field strength of 250 MHz; chemical shifts are reported in parts per million downfield from tetramethylsilane as an internal standard (δ scale) and peak multiplicities are shown thus: s, singlet; d, doublet; AB or dd, doublet of doublets; t, triplet; m, multiplet; fast-atom
- 20 bombardment (FAB) mass spectral data were generally obtained using a Platform spectrometer

(supplied by Micromass) run in electrospray and, where appropriate, either positive ion data or negative ion data were collected];

(vi) intermediates were not generally fully characterised and purity was in general assessed by thin layer chromatographic, infra-red (IR), mass spectral (MS) or NMR analysis; and

5 (vii) in which the following abbreviations may be used :-

® or TM is a Trademark; DMF is N,N-dimethylformamide; DMA is N,N-dimethylacetamide; TLC is thin layer chromatography; HPLC is high pressure liquid chromatography; MPLC is medium pressure liquid chromatography; DMSO is dimethylsulfoxide; CDCl₃ is deuterated chloroform; MS is mass spectroscopy; ESP is
10 electrospray; THF is tetrahydrofuran; TFA is trifluoroacetic acid; NMP is N-methylpyrrolidone; EtOAc is ethyl acetate; MeOH is methanol; phosphoryl is (HO)₂-P(O)-O-; EDC is 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (hydrochloride); PTSA is para-toluenesulfonic acid.

Example 1 : Preparation of intermediates - Scheme 1B**Preparation of 3-(2,3-oxiranepropyloxy)isoxazole (Compound (IH-2))**

5

A suspension of caesium carbonate (45.7g, 140 mmol, 1.2 equiv), 3-hydroxyisoxazole (11.9g, 140 mmol, 1.2 equiv) and glycidyl nosylate (30.2g, 116 mmol, 1.0 equiv) in isobutyl methyl ketone (MIBK, 302 mL) was heated at reflux for 30 min (HPLC indicated complete reaction). The reaction mixture was cooled to 20-25 °C, filtered and the filtrate washed with

10 H₂O (151 mL). The organic layer was concentrated to give the glycidyl ether product (10.8 g, 66%) as an orange oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 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).

15 ¹³C-NMR (CDCl₃): 44.5, 49.4, 70.6, 76.6, 96.1, 159.8, 171.2.

HPLC : retention time 3.2 min.

The following HPLC method was used :-

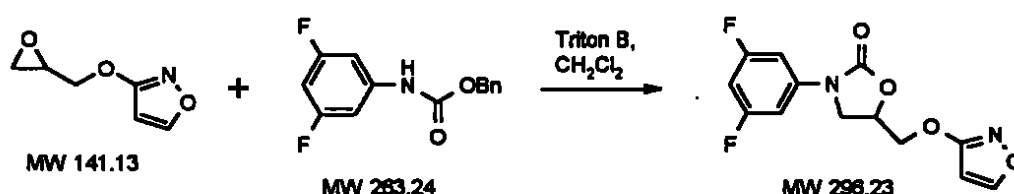
Mobile phase A: 10 mM ammonium acetate pH 4.5. Mobile phase B: 10 mM
 20 ammonium acetate pH 4.5 in 90% acetonitrile. Column: Zorbax SB-CN, 4.6mm x 15cm. Flow rate 1.5 ml/min, stoptime 8 min, posttime 5 min. Gradient: 0 min - 5%B, 3 min - 5%B, 8 min - 100%B. Wavelength: 225 nm Bw 4 nm, reference wavelength 400 nm, bw 80 nm. Injection 2.5 ul. Sample solvent: 50:50 acetonitrile:water. conc. up to 1mg/ml. Oven: 45°C.

25 The following solvents have also been used in the coupling reaction in place of MIBK:- DMF, acetone, toluene, MeCN, DME, NMP, THF, EtOAc, TBME, EtOH, MeOH.

The following bases have also been used in the coupling reaction in place of caesium carbonate:- NaH, K₂CO₃, NaOH, NaOMe, NaOEt, KOMe, KOEt, KO^tBu, LDA, NEt₃, NBu₃, NⁱPr₂Et.

The starting materials are commercially available. 3-Hydroxyisoxazole may be prepared by cyclisation of CH≡C-CO-NHOH (prepared from CH≡C-CO-O-(1-4C)alkyl) as described in Chem.Pharm.Bull.Japan, 14, 92, (1966). For further information, see also JP 43014704 (1968), FR 1534601 (1968), DE 1918253 (1970), JP 45038327 (1970), DE 1795821 (1980) & WO 94/18201 (Sankyo) and DE 2251910 (1973) (Nippon Chem. Ind.).

10 Preparation of Compound (IF)



To Compound (IH-2) (3-(2,3-oxiranepropoxy)isoxazole; 0.6g, 4.2 mmol, 1.1 equiv) and N-benzyloxycarbonyl-3,5-difluoroaniline (1.0g, 3.8 mmol) in DCM (15 mL) was added Triton-B (TM) (0.1 mL, 0.76 mol, 40% in H₂O). The reaction mixture was heated for 10 hr at reflux. On completion, the reaction mixture was cooled to 20-25 °C, diluted with DCM (10 mL) and was washed with H₂O (10 mL). The organic layer was separated, dried (MgSO₄) and was concentrated to give crude product (1.4 g) which was purified by flash chromatography to give the desired product (0.8g, 71 %).

¹H-NMR (CDCl₃): d 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 : retention time (method as above) 7.6 min.

The following solvents have also been used in the coupling reaction in place of DCM :- MIBK, THF, Toluene, TBME.

The N-benzyloxycarbonyl-3,5-difluoroaniline intermediate is prepared by reaction of 3,5-difluoroaniline with benzyl chloroformate (1.5 mol.eq.) as shown in Scheme 1B (at 0 °C to ambient) in 5 vol. EtOAc/5 vol. water, using potassium carbonate base (2 mol.eq.).

29.26
78**Example 2 : Diol Chemistry - Scheme 2B****Reference Example 1: 3,5-Difluoro-4-(1-benzyl-4-hydroxyhexahydropyrid-4-yl)aniline**

nBuLi (1.32M in hexanes, 350ml, 0.462 mol) was added dropwise over 20 minutes to a solution of N,N-(1,2-bis(dimethylsilyl)ethane)-3,5-difluoroaniline (108.4g, 0.40mol, J. Org. Chem., 60, 5255-5261 (1995)) in 800ml dry THF at -70°C under argon. After stirring for a further 4 hours at -70°C, N-benzyl-4-piperidone (87.8g, 0.46mol) in 270ml dry THF was added dropwise over 40 minutes at the same temperature and the reaction allowed to stir to ambient temperature overnight. Solvent was removed in vacuo and the resultant product treated with ice and conc.HCl and extracted with ether. The aqueous acidic phase was then treated with 40% NaOH with cooling, extracted with ether (and worked up by washing with water, with brine and drying with an anhydrous drying agent such as magnesium sulfate or sodium sulfate before evaporation - this work up procedure is referred to as work up in the usual manner hereinafter) to give 144.7g of a sludge. Analysis by TLC using 10% MeOH/dichloromethane on silica indicated that the desired alcohol was present as approximately 90% of the product, and the crude product was used without further purification. MS: ESP+ (M+H) = 319.

Reference Example 2: 3,5-Difluoro-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)aniline

The crude product from Reference Example 1 (144.7g) was suspended in 400ml conc.HCl and heated at reflux with stirring for 18 hours. TLC showed all starting material had reacted, and after cooling in ice the reaction mixture was taken to pH 11 with conc. NH₃ (aq) and extracted three times with dichloromethane. Usual work-up gave 119.5g of a viscous oil. TLC indicated a purity of ca. 80% and the crude product was used without further purification. MS: ESP+ (M+H) = 301.

Reference Example 3: N-Benzylloxycarbonyl-3,5-difluoro-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)aniline

The crude aniline from Reference Example 2 (3.2g, 10.7mmol) in 10ml of acetone was added in one portion to a stirred solution of sodium dihydrogen phosphate (3.0g) in 30ml water. The resulting mixture was cooled to 5-10°C and a solution of benzylchloroformate (2.18g, 1.8ml, 12.8mmol) in 10ml of acetone was added dropwise. The mixture was stirred for

a further hour at ice-bath temperature and then at ambient temperature for 2 hours. The mixture was diluted with 80ml water, basified with conc.NH₃(aq) and extracted with EtOAc. Usual work-up gave a viscous oil which was purified by flash chromatography (Merck 9385 silica, EtOAc/isohexane (3:7 eluant) and triturated with isohexane to give a solid (1.53g 33%).

5 MS: ESP⁺ (M+H) = 434.

Reference Example 4: 5(R)-Hydroxymethyl-3-(4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one

The benzylurethane from Reference Example 3 (5.54g, 12.76mmol) in 50ml dry THF
10 was cooled to -70°C under nitrogen and 8.80ml of 1.6M nBuLi in hexanes (14.08mmol) added dropwise at the same temperature. After 20 minutes at the same temperature a solution of (R)-glycidyl butyrate (2.00g, 13.88mmol in 5ml THF) was added dropwise and the mixture stirred for 30 minutes at -70°C, and then stirred to ambient temperature overnight. After quenching with 100ml 10% ammonium chloride, the mixture was extracted with EtOAc and usual work-
15 up to give an oily solid, which was purified by flash chromatography (Merck C60 silica, 5% MeOH/dichloromethane eluant) to give a crystalline solid (4.40g, 86%).

MS: ESP⁺ (M+H) = 401.

¹H-NMR (250MHz, DMSO-d₆): δ = 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).

20

Reference Example 5: 5(R)-Isoxazol-3-ylloxymethyl-3-(4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one

Reference Example 4 (2.6g, 6.5mmol), 3-hydroxyisoxazole (0.60g, 7.06mmol), triphenylphosphine (1.96g, 7.48mmol) and diisopropylazodicarboxylate (1.44g, 7.13mmol) in
25 THF (40ml) were reacted using the general method of Example 1. The resultant product was purified by flash chromatography (Merck 9385 silica, EtOAc / isohexane (3:2) eluant initially, then repeated using methyl tert-butylether eluant) to give the title product (2.6g, 86%) as a gum. MS: ESP⁺ (M+H)⁺ = 468.

30 Compound (IK) : 5(R)-Isoxazol-3-ylloxymethyl-3-(4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one

Reference Example 5 (2.6g, 5.57mmol) in dichloromethane (40ml) was cooled, under an atmosphere of nitrogen, in an ice-water bath then 1-chloroethyl chloroformate (0.80g, 5.59mmol) added dropwise via syringe. The resulting solution was stirred at ice temperature for 1 hour before isolating the intermediate product (carbamate) by flash chromatography (Merck 9385 silica, EtOAc / isohexane (1:1) eluant). The resulting gum was taken up in MeOH (40ml) and refluxed for 1 hour. Evaporation of the solvent after this time gave the title product (1.46g, 64%) as a crystalline solid.

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.

Compound (2I) : 5(R)-Isoxazol-3-ylloxymethyl-3-(4-(1-(3-t-butoxy-2(S)-hydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one

To a stirred solution of Compound (IK) (6.2g, 15mM), N-methyl morpholine (2.27g, 22.5mM), hydroxybenztriazole (2.63g, 19.5mM) and 3-t-butoxy-2(S)-hydroxypropionic acid (Compound (2H); WO Patent 92/00276; 3.16g, 19.5mM) in DMF (60ml) at ambient temperature, was added in portions, dimethylaminopropyl-ethylcarbodiimide (3.73g, 19.5mM). The reaction mixture was stirred for 3hrs.

The solvent was evaporated and the residue was taken into ethyl acetate. It was washed with 2N HCl, water, sat.NaHCO₃ and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated to a gum. The title compound was isolated by MPLC (Merck 9385 silica, 60-75% ethyl acetate / isohexane gradient) and crystallised on trituration with ether (6.4g, 82%).

NMR (300Mz, 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). Mass: ES⁺ (M+H)⁺ = 522.

Compound (2J) : 5(R)-Isoxazol-3-ylloxymethyl-3-(4-(1-(3-t-butoxy-2(S)-(di-t-butoxyphosphoryl)-propanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one

To a stirred solution of Compound (2I) (3.65g, 7.0mM) and tetrazole (2.21g, 31.5mM) in THF (50ml) at ambient temperature under nitrogen, was added (t-BuO)₂NEt₂ (2.61g,

10.5mM) over ~2mins. After stirring for 2hrs., more tetrazole (735mg, 10.5mM) and (BuO)₂NEt₂ (872mg, 3.5mM) were added and stirring was continued for a further 1hr.

The solution was cooled to -40°C and m-chloroperbenzoic acid (14mM, 2.68g of 90% strength) was added in portions. The reaction mixture was allowed to warm to 0°C and ethyl acetate was added. The solution was washed with aq. sodium metabisulphite, sat. sodium bicarbonate and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The title compound was isolated by MPLC (Merck 9385 silica, 70-90% ethyl acetate / isohexane gradient) as a crisp foam (3.63g, 73%).

NMR (300Mz, DMSO-d₆): δ 1.10(2s, 9H), 1.40(2s, 18H), 2.35(m, 2H), 3.45 - 4.5(complex, 10 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).

Mass: ES+ (M+H) = 714.

Compound (2F) : 5(R)-Isoxazol-3-yloxymethyl-3-(4-(1-(2(S)-hydroxy-3-phosphoryl-propanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridy-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one

15 Compound (2J) (4.93g, 6.9mM) was dissolved in 4N HCl / dioxan (50ml) and the solution was stirred at ambient temperature for 21hrs. It was evaporated to a mobile oil and triturated well with ether to give the title compound as a hygroscopic, amorphous solid which was filtered off under nitrogen and dried under high vacuum (3.75g, 98%; HPLC purity=88%).

NMR (300Mz, DMSO-d₆): 2.43 (m, partially obscured), 3.6 - 4.35 (m, 8H), 4.35 - 4.60 (m, 20 3H), 5.09 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 8.60 (s, 1H).

Mass: ES+ (M+H)=546.

Example 3 : Diol Chemistry - Scheme 2A

Compound (2E) : 5(R)-Isoxazol-3-yloxymethyl-3-(4-(1-(2(S),3-cyclophosphoryl-propanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridy-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one

To a stirred partial solution of the starting material, 5(R)-isoxazol-3-yloxymethyl-3-(4-(1-(2(S),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridy-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one (38.13g, 82mM) and tetrazole (17.22g, 246mM) in THF (500ml) at ambient temperature under nitrogen, was added tert-butyl tetraethylphosphorodiimidite (30.5g, 30 123mM) over ~10mins. The reaction mixture was stirred for 30 min. at ambient temperature. The solution was cooled to -40°C and m-chloroperbenzoic acid (134mM, 25.9g of 90% (t-strength) was added in portions. The reaction mixture was allowed to warm to 0°C and ethyl

acetate was added. The solution was washed with aq. sodium metabisulphite, sat. sodium bicarbonate and brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The title compound was isolated by MPLC (Merck 9385 silica, 90-100% ethyl acetate / isohexane gradient) as a gum. The product was used for the next step without further characterisation or delay (22.5g, 47%).

Compound (2F) : 5(R)-Isoxazol-3-yloxymethyl-3-(4-(1-(2(S)-hydroxy-3-phosphoryl-propanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one

Compound (2E) (22.4g, 38.4mM) was dissolved in 4N HCl / dioxan (200ml) and water (0.69ml, 38.4ml) was added. The solution was stirred at ambient temperature for 18hrs. It was evaporated to a mobile oil and triturated well with ether to give the title compound as hygroscopic, amorphous solid which was filtered off under nitrogen and dried under high vacuum (18.7g, 89%; HPLC purity=87%).

NMR (300MHz, DMSO- d_6): 2.43 (m, partially obscured), 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).

Mass: ES+ (M+H)=546.

The starting material (Compound (2D)), 5(R)-isoxazol-3-yloxymethyl-3-(4-(1-(2(S),3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one is obtained as follows :-

Reference Example 6 : 5(R)-Isoxazol-3-yloxymethyl-3-(4-(1-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4(S)-ylcarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one

Compound (IK) (5(R)-Isoxazol-3-yloxymethyl-3-(4-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one; 660mg, 1.45mmol), (S)-2,3-O-isopropylidene glyceric acid (240mg, 1.64mmol) and pyridine (115mg, 1.45mmol) in dichloromethane (15ml) are stirred and 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (315mg, 1.53mmol) is added in one go at ambient temperature. The resulting mixture is stirred at ambient temperature for 18 hr then purified by flash chromatography (Merck 9385 silica; EtOAc / isohexane (3:1) eluant) to give the product (282mg, 38%) as a colourless crystalline solid. MS: ESP+ (M+H)⁺ = 506.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): 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).

Compound (2D) : 5(R)-Isoxazol-3-yloxymethyl-3-(4-(1-(2(S)-3-dihydroxypropanoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)-3,5-difluorophenyl)oxazolidin-2-one

Reference Example 6 (282mg, 0.56mmol) in a mixture of THF (6ml) and 1N hydrochloric acid
5 (2ml) is left to stand at ambient temperature for 4 days. The solvent is evaporated and the resulting product purified by flash chromatography (Merck 9385 silica; 10% MeOH in dichloromethane eluant) to give the product (183mg, 70%) as a colourless crystalline solid: mp 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),
10 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 (250mm x 4.6mm i.d.), 100% MeOH eluant, 1ml/min. flow rate: ret. time = 38.4 min.

85 3/4
81

TRADUCCIÓN DEL INGLÉS AL CASTELLANO de la Solicitud de
Patente Británica No.9928499.4 relacionada con:

PROCESOS QUÍMICOS E INTERMEDIARIOS

ANEXOS: La solicitud de Patente Británica No. 9928499.4 arriba
mencionada, Certificación de la Oficina de Patentes de Londres,
Inglaterra.

LA
OFICINA DE
PATENTES

LA OFICINA DE PATENTES
CARDIFF ROAD
Newport
South Wales
NP10 8QQ

Yo, el suscrito, como funcionario debidamente autorizado de
acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de Regulación y
Contratación de 1994, para firmar y expedir certificaciones a nombre del
Contralor General, por medio de la presente certifico que se encuentra
anexa una fiel copia de los documentos tal como fueron originalmente
presentados, en conexión con la solicitud de patente identificada en ella.

De acuerdo con las Normas de Patentes de 1982 (Re-registro de
Compañías), si una compañía nombrada en esta certificación y
cualesquiera documentos que la acompañan ha sido re-registrada bajo la
Ley de Compañías de 1980 con el mismo nombre a aquel con el que fue
registrada inmediatamente antes del re-registro, salvo por la sustitución, o
la inclusión en la última parte del nombre de las palabras "compañía
pública limitada" o sus equivalentes en Galés, las referencias al nombre de
la compañía en esta certificación y cualesquiera documentos que la
acompañan serán tratadas como referencias al nombre con el cual ésta así
se re-registra.

De acuerdo con las normas, las palabras "compañía pública
limitada" pueden reemplazarse por p.l.c., P:L:C: o PLC.

0

El re-registro bajo la Ley de Compañías no constituye una nueva entidad legal sino que meramente somete la compañía a algunas normas adicionales de la Ley de Compañías.

Firmado (ILEGIBLE)

Fecha 17 Octubre 2000

SELLO EN RELIEVE ADHERIDO CON CINTA

Agencia Ejecutiva del Departamento de Comercio e Industria

GB9928499.4

En virtud de una directiva dada bajo la Sección del Acta de Patentes 1977, la solicitud procede a nombre de
AZTRAZENECA AB.

S-151 85 Sodertalje

Suecia

(ADP No. 07822448003)

Forma 1/77

La
Oficina de
Patentes

Solicitud para la concesión de una patente

Ver notas en la parte posterior de esta forma. Usted puede también obtener un folleto explicativo de la Oficina de Patentes para ayudarle a llenar esta forma

SELLO DE RADICACIÓN DE LA OFICINA DE PATENTES (Ilegible)

03DIC99 E496455-1 D02934
P01/7700 0.00-9928499.4

Su Referencia PHM. 99-173/GB/P

2. Número de Solicitud de Patente

(La Oficina de Patentes llenará en esta parte)

3 DIC 1999

9928499.4

3. Nombre completo, dirección y código postal de los o de cada solicitante (subrayar todos los apellidos)

85 32
1-8

ZENECA Ltd
15 Stanhope Gate
Londres
W1Y 6LN, GB

Número ADP de Patentes 6254007002
(si lo conoce)

Si el solicitante es un nombre
corporativo, proporcione el
país/estado de incorporación

4. Título de la Invención:
PROCESOS QUÍMICOS E INTERMEDIARIOS

5. Nombre del agente (si tiene uno)

BRYANT, Tracey

“Dirección para servicio” en el
Reino Unido a la cual se debe
enviar la correspondencia
(incluyendo el código postal)

Global Intellectual Property
AstraZeneca PLC
Mereside, Alderley Park
Macclesfield, Cheshire
SK10 4TG, GB

Número ADP de Patentes
(si tiene uno) 6975908002

6. Si está usted reivindicando
prioridad de una o más solicitudes
previas de patente, proporcione
el país y la fecha de presentación
de las o de cada una de estas
solicitudes previas (si los conoce)
el o los números de solicitud

País	Número de la solicitud de prioridad (si lo conoce)	Fecha de presentación (día/mes/año)
------	---	--

86
33
84

7. Si esta solicitud se divide o se deriva de alguna otra forma de una solicitud previa del Reino Unido proporcione el número y la fecha de presentación de la solicitud previa

Número de solicitud previa

Fecha de presentación
(día/mes/año)

8. Se requiere de una declaración de inventoría o de derecho a la concesión de patente como soporte de esta solicitud?

(conteste "SI" si:

a) si cualquiera de los solicitantes nombrados en la parte 3 no es inventor, o

b) hay un inventor que no ha sido nombrado como solicitante, o

c) cualquier solicitante mencionado es un cuerpo corporativo.

Ver nota (d))

9. Coloque el número de hojas para cada uno de los tipos siguientes de documentos contenidos en esta forma. No cuente las copias del mismo documento.

Hojas de continuación para esta forma -

Descripción

Reivindicación(es)

Extracto

Dibujo(s)

10. Si usted también está presentando algunos de los siguientes documentos establezca cuantos de cada uno

Documentos de prioridad -

Traducciones de los documentos de prioridad -

Declaración de inventoría y Derecho de concesión -

(Forma 7/77 de Patentes)

Solicitud de examen y búsqueda preliminar -

(Forma 9/77 de Patentes)

Solicitud de examen sustantivo -

87
24
85

(Forma 10/77 de Patentes)
Cualquier otro documento
Por favor especifique

11. Yo/Nosotros Solicito/Solicitamos la concesión de una Patente sobre la base de esta solicitud

Firma ilegible
FIRMA

Fecha 2 Diciembre 1999

12. Nombre y número de teléfono
durante el día de una persona para
contactar en el Reino Unido MRS Lynda M. Slack- 01625 516173

Advertencia

Después de que se ha presentado una solicitud de Patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si deberá prohibirse o restringirse la publicación o comunicación bajo la Sección 22 del Acta de Patentes de 1977 e informará al solicitante si es necesaria dicha prohibición. Se advierte además a los solicitantes residentes en el Reino Unido que de acuerdo con la Sección 23 no se pueden presentar solicitudes en el extranjero sin previa autorización escrita a menos que una solicitud haya sido presentada no menos de 6 semanas previas en el Reino Unido, para una Patente para la misma invención y no se haya proferido directriz prohibiendo la publicación o comunicación, o cualquier directriz en tal sentido haya sido revocado.

Notas

- a) Si necesita ayuda para llenar esta forma o tiene algunas preguntas, por favor contacte a la Oficina de Patentes al 06545 500505
- b) Escriba sus respuestas en mayúsculas utilizando tinta negra o puede mecanografiarlas.
- c) Si no tiene suficiente espacio para todos los detalles relevantes en cualesquier parte de esta forma, por favor continúe sobre una hoja separada de papel y escriba "ver hoja de continuación" en la(s) parte(s) relevante(s). Cualquier hoja de continuación debe anexarse a esta forma.
- d) Si usted ha contestado "SI" debe llenar la Forma de Patentes 7/77

- 88
35
86
- e) Una vez haya llenado la forma debe recordar firmarla y fecharla.
 - f) Para detalles de los impuestos y formas de pago por favor contacte a la Oficina de Patentes.

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:

(ver fórmula pagina 1 del original traducido)

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, 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 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, hay un alcohol primario terminal con un alcohol secundario adyacente), o sales farmacéuticamente aceptables, o sus ésteres hidrolizables in 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.

89 / 36
87

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

(ver fórmula página 2 del original traducido)

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.

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)-hidroxil-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. 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).

90 37 86

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-butildimetilsilil), 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 dialquilamina), 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 hidroxilo. 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-hidroxiisoxazolo 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-(metalo)fenil 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

91 38
89

(iv) la reacción de una piridina de lado izquierdo que tiene un grupo 4-ácido borónico, 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.

Esquema – Ruta Existente

(ver fórmulas pagina 5 del original traducido)

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.

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-dihidroxiopropanoil 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(-

98 39
10 90

CH₂-S-) más que un enlace oximetil(-CH₂-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 (-CH₂-NH₂-).

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).

Química diol (Esquemas 2A a 2C)

En otra modalidad se proporciona un proceso para la preparación de 5(R)-isoxazol-3-iloxirnetil-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-CH₂CH(OH)-CO-).

95 40
91

Un proceso particularmente preferido es aquel ilustrado en el Esquema 2B. Consecuentemente, el uso del ácido hidroxilado (2H) permite la formación de una especie primaria protegida 1,2-diol ($\text{PgOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CO}-$, 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 fosforilo para dar una funcionalidad $(\text{HO})_2\text{OPO-CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CO}-$ (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 tetraetilfosforodiimidato, o utilizando oxiclورو fosforoso o $(\text{EtO})_2\text{POCl}$

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)-hidroxil-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 hidroxilado (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.

La reacción de acoplamiento de los Esquemas 3A a 3D puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo, nBuLi a -

44 41
12 92

70°C calibre, en un solvente o diluyente inerte adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano (THF), tetrahidropiran, 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 Intermediarios

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

(ver fórmulas pagina 9 del original traducido)

Notas

1. Intermediarios (IE) y (IF) son los intermediarios preferidos, especialmente (IF).
2. 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 Intermediarios

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

(ver fórmula pagina 10 del original traducido)

95 42
13 93

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 1C - Rutas a intermediarios

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

(ver fórmulas pagina 12 del original traducido)

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

(ver fórmulas pagina 13 del original traducido)

Notas

1. La abertura del fosforilo cíclico (2E) proporciona selectividad predominante como el compuesto mono-fosforilo (por ejemplo. 85:15 - primario: secundario).

Esquema 2B – Química Diol: Ruta a diol protegido y arreglo a mono-fosforilo primario

(ver fórmulas pagina 13 del original traducido)

96
43
94

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 hidroxí 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 alcohol intermediario (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.

9A 44
15 95

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.

(ver fórmulas pagina 14 del original traducido)

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

(ver fórmulas pagina 15 del original traducido)

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 individuales 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.

Esquema 3A - Reacción de Acoplamiento 1

(ver fórmulas pagina 16 del original traducido)

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 i-propóxido o cloruro de cerio a una temperatura de alrededor de -30°C. Dicha transmetalación restringe la enolisación de piperidinona y consecuentemente ayuda a la reacción en el centro deseado.

Esquema 3B - Reacción de Acoplamiento 2

(ver fórmulas pagina 18 del original traducido)

98
16
45
96

Ver esquema 2A

Notas

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

Esquema 3C - Reacción de Acoplamiento 3

(ver fórmulas pagina 18 del original traducido)

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.

Esquema 3D - Reacción de Acoplamiento 4

(ver fórmulas pagina 19 del original traducido)

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]

99-46
1797

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 8) 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; CDCl₃ es cloroformo deuterado; MS es espectroscopia de masa; ESP es electroatomizado; THF es tetrahidrofurano; TFA es ácido trifluoroacético; NMP es N-metilpirrolidona; EtOAc es acetato de etilo; MeOH es metanol; fosforilo es (HO)₂-P(O)-O-; EDC es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-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))

(ver fórmula pagina 21 del original traducido)

Una suspensión de carbonato de cesio (45,7g, 140 mmol, 1,2 equivalente), 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).

100 ~~100~~
18 CB

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 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-Hidroxiisoxazolo 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-Hidroxiisoxazol 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 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-hidroxiisoxazolo, y la precipitación se completa mediante la

101
19-48
99

adición de ciclohexano. La suspensión resultante se enfría y filtra antes de quemar el material en vacío a temperatura ambiente.

Alternativamente, hidroxilamina hidrocloruro 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 butironitrilo, 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 del Compuesto (IF)

(ver fórmula pagina 22 del original traducido)

A (3-(2,3-oxiranopropiloxi)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.

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 & 11.7Hz), 4.60 (dd, 1H, J=3.9 & 11.7Hz), 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 cloroformato 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

102
28
49
100

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

A 3-(2,3-oxiranopropiloxi)isoxazolo (1,0 g, 7,1 mmol, 1,2 equiv) y N-benciloxicarbonil-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 tetrabutilamonio (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 (IJ) (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-tetrahidropiridin-4-il)-3,5-difluorofenilaminol-3-(isoxazol-3-iloxi)-propan-2-ol (Compuesto (IN))

A 3-(2,3-oxiranopropiloxi)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-tetrahidropiridin-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.

103
50
21
101

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-hidroxi-hexahidropirid-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-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-benciyl-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-bencil-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.**

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

104
27
22
152

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 NH₃ (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/isohehexano (3:7 eluyente) y se trituró con isohehexano 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 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): δ = 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-hidroxiisoxazolo (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/isohehexano (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.

100
23
103

5(R)-Isoxazol-3-iloximetil-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/ 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-iloximetil-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-etilcarbodiimida (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(300Mz,DMSOd6). 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-iloximetil-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))

106
24
104

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/isohexano) como una espuma crujiente (3,63 g, 73 %).

NMR (300Mz. 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-iloximetil-3-(4-(1-(2(S)-hidroxi-3-fosforilo-propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona (Compuesto (2E))

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 trituro 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-dihidroxipropanoil)-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

107
25
54
105

agregó tert-butil tetraetilfosforodiimidita (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 MgSO_4 anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El compuesto titulado se aisló mediante MPLC (Merck 9385 sílice, 90-100% de gradiente de acetato de etilo/isohexano) 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-fosforilo-propanoiloil)-1,2,5,6-tetrahidropiridi-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- d_6): 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-tetrahidropiridi-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)-ilcarbonil)-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)-3,5difluorofenil)oxazolidin-2-ona; 660 mg, 1.45 mmol), (S)-2,3-O-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

108
26
106

silice; EtOAc/isohexano (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) d = 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-iloximetil-3-(4-(1-(2(S),3-dihidroxi
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 silice; 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): d = 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.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DEL DOCUMENTO ANEXO
TERMINADA ESTE 12 DE MARZO, 2001.



2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 109

Radicación no 00-90190

Concepto Técnico no 1422

Clasificación Internacional de Patentes: AGK 31/ 422

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:

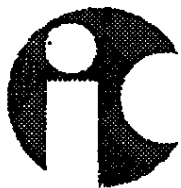
- SI [☒] NO [☐] Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI [☒] NO [☐] Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI [☒] NO [☐] Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI [☒] NO [☐] NO ES APLICABLE [☐] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (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. 26- 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-i).
- 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)

EXAMINADOR TÉCNICO
202048

Bogotá D. C., Noviembre 12 del 2001 . .

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



108

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio: 110

2020
Bogotá DCDoctor
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	00-90190
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	2183
	Folios	001

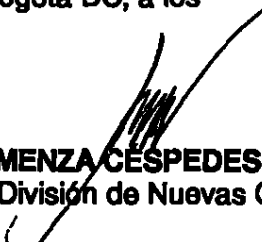
Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, 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.

No obstante lo anterior, no se tendrá en cuenta la prioridad invocada ya que fue presentada en forma extemporánea.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC, a los

24 DIC. 2002


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

202048

527

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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 00- 90190

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION FUE PUBLICADO
EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 527, DE FECHA 30 DE ABRIL DE 2003, EL
TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL 29 DE JULIO DE 2003.**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI **NO** **X**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

110

RADICACIÓN: 0-90190

EDICTO No. 2942

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 2021 de 31-ENE-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención contenida en el expediente de la referencia.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Ramiro Castro Duque, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de AstraZeneca AB., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los **31 ENE 2006**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 21-FEB-2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 2942

Este edicto se desfija hoy 06-MAR-2006 a las cinco (5:00 p.m.)