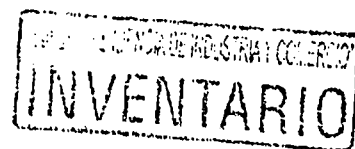




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

02-100318

1. EXPEDIENTE N°

4. TÍTULO INHIBIDORES DE LA PEPTIDO-
DEFORMILASA.

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGI K 31/19

1. SOLICITANTE SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103.
DOMICILIO Estados Unidos de America

4. APODERADO CARLOS R. CLARTE

2. BOGOTÁ, D. C. NOVIEMBRE 5, 2002

702038

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 100318 00

Esp:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02100318 00000000 Folios: 49
Fecha (AMD): 2002-11-05 17:30:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Dirección: One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Philadelphia, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Btá TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. KELLY M. AUBART, 2. SIEGFRIED B. CHRISTENSEN, IV; 3. JACQUES BRIAND, 4. MAXWELL DAVID CUMMINGS.

Dirección: (1, 2 y 3) 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, (4) 659 West Valley Road, Stafford, Pennsylvania 19087, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US01/14578

Fecha Mayo 4, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/85160

Fecha Noviembre 15, 2001

6 Título (54)

INHIBIDORES DE LA PEPTIDO-DESFORMILASA.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/19

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Mayo 5, 2000

Octubre 4, 2000

(31) Número de Solicitud

60/202,288

60/237,518

9

Comprobante de pago No. 63,151

Fecha 23-09-02

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

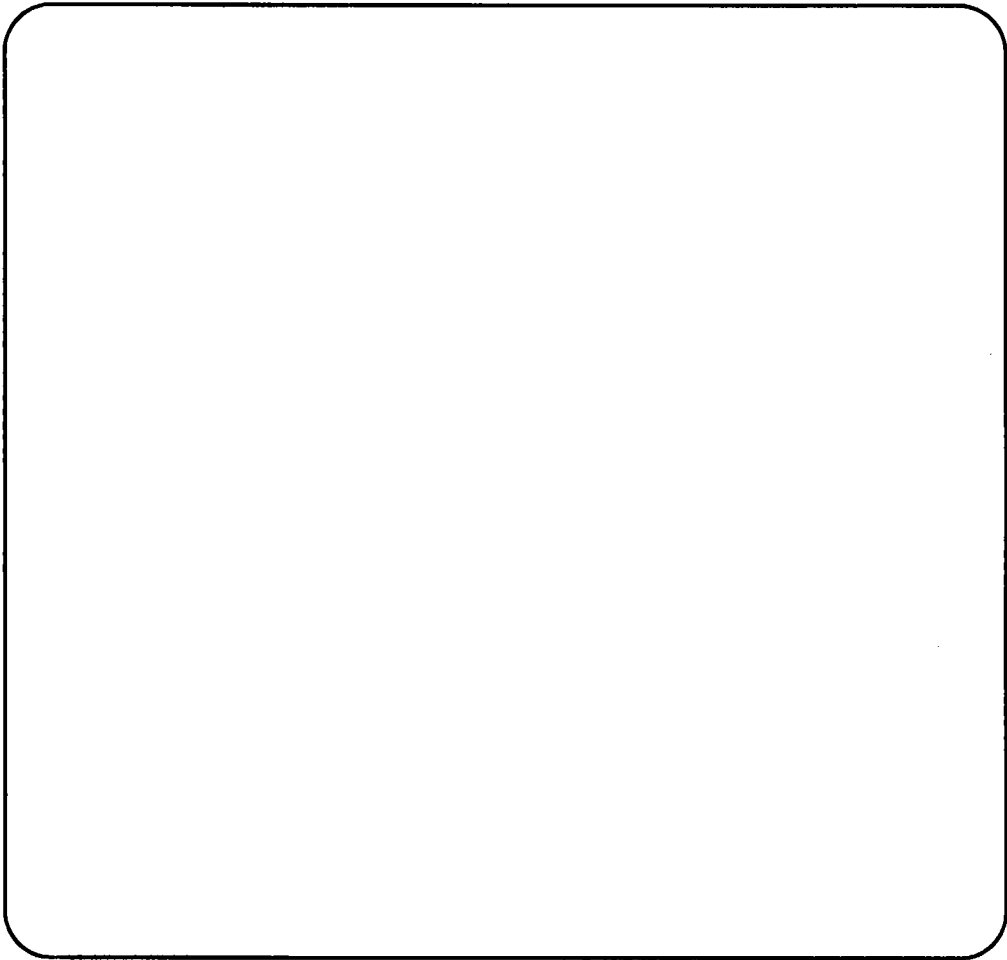
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS B. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74295



43

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,151
FECHA : SEPTIEMBRE 23 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02100318 00000000 Folios: 49
Fecha (AMD): 2002-11-05 17:30:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3135146	23/09/2002	38,825,000.00

******* CONCEPTO *******

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

AVENIDA 82 No. 10-62, 6° Piso
TELÉFONO: (57-1) 634-1500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERNET.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

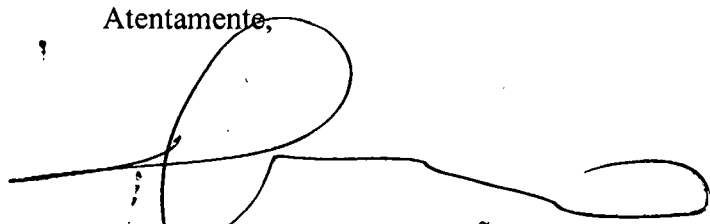
E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada : "INHIBIDORES DE LA PEPTIDO-
DESFORMILASA".
Solicitante : SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor y vecino de Bogotá. D.C.,
identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado
de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que
SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor
CARLOS R. OLARTE identificado con la cédula de ciudadanía número
79.782.747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional número 74:295. -

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,



ALVARO CORREA-ORDOÑEZ

C.C. No. 79.143.366 de Usaquén

T. P. No. 20.281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció M. Lugo

Correa Ordoñez 2

Quién exhibió la C.C. No. 27143308
expedida en TP 2028

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a Interesado

09 JUL 2002

Santafé de Bogotá, D.C.

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA DE COLOMBIA
NOTARIA DEL CIRCULO DE
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

MONICA Z. BAUTISTA R.
NOTARIA ONCE (E)

TRADUCCION OFICIAL No. 372/98 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 5 de mayo de 1998 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 2128 del 4 de julio de 1979, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Deborah Ann Spearman, Notario Público del Estado de Pennsylvania, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACION NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLES Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 2128
DE MINJUSTICIA

[Sello notarial] SELLO NOTARIAL
Deborah Ann Spearman, Notario Público
Mpalidad. de Upper Merion, Condado de Montgomery
Mi comisión expira el 10 de enero del 2000

ESTADO DE PENNSYLVANIA
DEPARTAMENTO DE ESTADO

Cert. No. 98-5715

OFICINA DEL SECRETARIO DE ESTADO

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO MAGO CONSTAR QUE ESTA
COPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 NOV 2002
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
JULIA NAVARRO DE RABISTIN
NOTARIA ONCE (11)

Harrisburg, 13 de abril de 1998

PENNSYLVANIA, SS:

8
6

Yo, Yvette Kane, Secretario del Estado de Pennsylvania,

CERTIFICO POR EL PRESENTE, Que

DEBORAH ANN SPEARMAN

cuyo testimonio oficial aparece en el instrumento adjunto, era, en el momento de firmar el mismo, una **NOTARIO PUBLICO** en funciones en y para el Estado de Pennsylvania, E.U.A., residente en la

MUNICIPALIDAD DE UPPER MERION, CONDADO DE MONTGOMERY

debidamente nombrada, comisionada y calificada y, como tal funcionaria, estaba facultada dentro de dicho Estado para tomar juramentos y afirmaciones, formular declaraciones y protestos, tomar declaraciones juradas y testimonios, tomar y recibir el reconocimiento o prueba de todas las escrituras, traspasos, hipotecas y demás instrumentos escritos, referentes a o relacionados con cualesquiera terrenos, tenencias o heredades situados, yacentes o existentes en cualquier parte de dicho Estado, recibir la prueba o reconocimiento de todos los instrumentos escritos relacionados con el comercio o la navegación, poderes y los demás escritos que han sido normalmente probados o reconocidos ante notarios dentro de dicho Estado, etc., de acuerdo con la ley, en todos los asuntos relacionados con o inherentes al ejercicio del cargo notarial, y por consiguiente se debe dar **PLENA FE Y CREDITO** a los actos oficiales de dicha notario; que considero en verdad que la firma y sello que dan fe del mismo son auténticos.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado el presente y he hecho estampar el Sello de mi Cargo, en el día y año inicialmente señalados.

(Fdo.) Yvette Kane
Secretaria de Estado



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 2128
DE MINJUSTICIA

No. 9808543-1

Estados Unidos de América

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todo aquel que viere el presente, un Saludo:

Certifico Que el documento adjunto lleva el Sello del Secretario de Estado del Estado de Pennsylvania, y que a dicho sello se debe dar plena fe y crédito.*

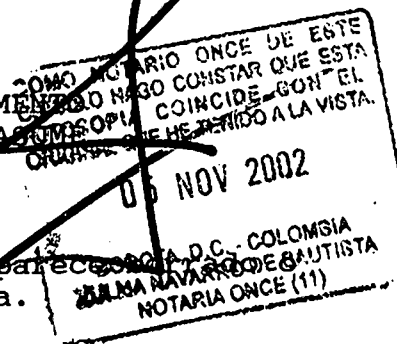
En testimonio de lo cual, yo, Madeleine K. Albright, Secretaria de Estado, he hecho estampar aquí el sello del Departamento de Estado y he hecho suscribir mi nombre por el Oficial de Autenticaciones del citado Departamento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, a los quince días del mes de abril de 1998.

(Firmado) Madeleine K. Albright
Secretaria de Estado

(Firmado) Patrick O. Hatchitt
Oficial de Autenticaciones Asistente,
Departamento de Estado

* POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO
ADJUNTO, EL DEPARTAMENTO NO
RESPONSABILIDAD

Este Certificado carece de validez si aparece
alterado en cualquier forma.



MANA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 2128
DE MINISTERIO

EN ESPAÑOL: Autenticación de la firma del Oficial de Autenticaciones del Departamento de Estado de los Estados Unidos por el Consulado de Colombia en Washington, D.C., bajo el No. 934 de fecha 16 de abril de 1998 y legalización de la firma de la Vicecónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el No. 137775 de fecha 5 de mayo de 1998.

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 2128
DE MINJUSTICIA

Maria Teresa Lara R.

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 2128 del
4 de julio de 1979, del
Ministerio de Justicia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAY -6 AM 10:01

JEFE DE LEGALIZACIONES
CONSULADO DE COLOMBIA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Feres
138214

FORMA APARECER EN EL
BOLETIN DE NOTAS
JUECES INDICADAS

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO DEBO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 NOV 2002

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MARIA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)



CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 934

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de Patrick O. Hotchiff
quien el día 15-Abril-1998
desempeñaba las funciones de Oficial Autenticación - Dpto
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con certificados

Dado en Washington, D.C. a los dieciséis (16) días del mes de Abril
mil novecientos noventa y ocho (1998).

Pagado Impuesto de Timbre US\$ 6
Pagado Derecho Consular 15
Total 21

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

Patricia Cortes
PATRICIA CORTES
Viceconsul

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO NO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 NOV 2002

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
JULIA HERNANDEZ DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137175

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAY -5 AM/97/13

JEFE DE LEGALIZACIONES
CARTAFE DE BOGOTA D.C.

EL CONSULADO

WASHINGTON

CONSULADO

NOTARIO
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
NOTARIA OFICIAL
05 NOV 2002
COINCIDE CON ESTE
COINCIDE CON ESTE
COINCIDE CON ESTE

11

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
DEPARTMENT OF STATE

Cert. No. 98-5715

OFFICE OF THE SECRETARY OF THE COMMONWEALTH

Harrisburg, April 13, 1998

PENNSYLVANIA, SS:

I,-----Yvette Kane-----, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania,

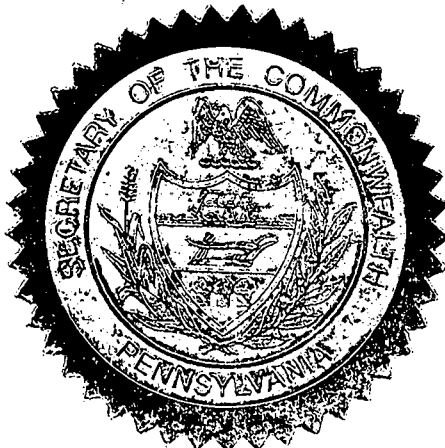
DO HEREBY CERTIFY, That

-----DEBORAH ANN SPEARMAN-----

whose official attestation appears upon the annexed instrument, was, at the time of signing the same, an acting
NOTARY PUBLIC in and for the Commonwealth of Pennsylvania, U.S.A., residing in the

-----UPPER MERION TWP, MONTGOMERY COUNTY-----

duly appointed, commissioned and qualified, and, as such officer had power within said Commonwealth, to administer oaths and affirmations, to make declarations and protests, take depositions and affidavits, take and receive the acknowledgement or proof of all deeds, conveyances, mortgages and other instruments of writing, touching or concerning any lands, tenements or hereditament situate, lying or being in any part of said State, receive the proof or acknowledgement of all instruments of writing relating to commerce or navigation, letters of attorney, and such other writings as have been usually proved or acknowledge before notaries within said Commonwealth, etc., according to law, in all matters belonging or incident to the exercise of the notarial office, and accordingly **FULL FAITH and CREDIT** are due and ought to be given to the official acts of said notary; That I verily believe the seal and signature attesting the same are genuine.



IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto
set my hand and caused the Seal of my
Office to be affixed, the day and year above
written.

COMO NOTARIO, ONCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

85 APR 20 1998
Yvette Kane
Secretary of the Commonwealth
BOGOTÁ, D. C.
ALMA MATER DE BAUTISMO
NOTARIA ONCE (11)

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

located in
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103
United States of America.
 declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS REINALDO OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the
 proper national officers and authorities for the issue of:

**Letters Patent, mergers, changes of name,
 assignments, filing and prosecution of oppositions,
 changes of address**

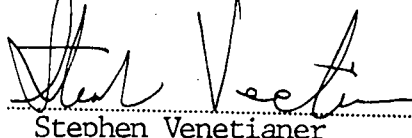
to which end it empowers them to take all steps
 necessary before said authorities for the objects stated,
 to file petitions, prepare descriptions, make protests,
 declarations, appeals and objections, pay imposts,
 apply for certifications, receive documents and
 securities, abandon applications and collect refunds.
 To the said mandatories sufficient power is granted
 hereby to receive notifications for and on behalf of the
 Company, to confer powers on those who are to
 represent the company judicially and extrajudicially, to
 answer in court in the matter of all claims and demands
 that may be presented in connection with the patents,
 and to do everything that may be required, before
 administrative or judicial officers of any class giving
 them likewise power to substitute these presents and
 revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in King of Prussia,
 Pennsylvania, USA

On the 9th day of April

19 98

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION


 Stephen Venetianer

Vice President & Patent Counsel

PODER

La abajo firmada.

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

domiciliada en
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103
Estados Unidos de América.
 declara por el presente otorgar a

ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS REINALDO OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las
 oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la
 obtención de:

**Patentes de invención, fusiones, cambios
 de nombre, traspasos, presentación y
 trámite de oposiciones, cambios de
 dirección**

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
 autoridades, todos los pasos necesarios al objeto
 indicado, elevar solicitudes, formular descripciones,
 protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos,
 oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir
 documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a
 los expresados mandatarios poder bastante para
 recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar
 poderes a quienes vayan a representar a la compañía
 judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a
 todas las reclamaciones o demandas que por motivo
 de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere
 necesario, ante las autoridades administrativas o
 judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo
 facultad para sustituir el presente y en caso necesario
 revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en King of Prussia,
 Pennsylvania, E.U.A.

A los 9 días del mes de abril

19 98

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 9th day of April

A los 9 dias del mes de abril

19 98, the undersigned Notary

de 19 98, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

That Stephen Venetianer

1. Que Stephen Venetianer

of legal age and domiciled in
King of Prussia, Pennsylvania, USA

mayor y domiciliado en
King of Prussia, Pennsylvania, E.U.A.

set his hand on the foregoing document.

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has
legal capacity to execute the instrument.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento.

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Vice President & Patent Counsel
Corporate Intellectual Property

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de
Vicepresidente & Abogado de Patentes
Propiedad Intelectual Corporativa

of the juridical person

de la persona jurídica

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

4. That the juridical person
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

4. Que la persona jurídica
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

having its home office in
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103
United States of América.

con sede en
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103
Estados Unidos de América.

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for
which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate
purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y
que el acto para el cual se ha otorgado el poder está
comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. That the grantor has in fact he referred to authority and the
representation is legal.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que
ostenta y que esta es legitima.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically
giving their dates and their origin or source:

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me
exhibieron y que menciono específicamente con expresión de
sus fechas y de su origen o procedencia:

COMO NOTARIO OJCE DE BOGOTA
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTE
CIRCULO COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE SE TENDIO A LA VISTA
05 NOV 2002

NOTARIAL SEAL
Deborah Ann Spearman, Notary Public
Upper Merion Twp., Montgomery County
My Commission Expires Jan. 10, 2002

Notary Public

El Notario Público

United States of America



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Secretary of State of the State of Pennsylvania, and that such Seal is entitled to full faith and credit.*

In testimony whereof, I, Madeleine K. Albright, Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Authentication Officer of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this fifteenth day of April, 1998.

Madeleine K. Albright

Secretary of State

By

Patricia D. Neenan

Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHD IV, State of
Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
USC 2657; 22 USC 2651a; 5 USC
301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC
1443(f); RULE 44 Federal Rules of
Civil Procedure.

* FOR THE CONTENTS OF THE
DOCUMENT, THE DEPARTMENT
RESPONSIBILITY

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FIRMA COINCIDE CON EL
FIRMA DEL TENIDO A LA VISTA.

15 NOV 2002

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever.

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAJARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

5435
14

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/85160 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/19**
- (21) International Application Number: **PCT/US01/14578**
- (22) International Filing Date: **4 May 2001 (04.05.2001)**
- (25) Filing Language: **English**
- (26) Publication Language: **English**
- (30) Priority Data:
60/202,288 5 May 2000 (05.05.2000) US
60/237,518 4 October 2000 (04.10.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US).
- (72) Inventors: and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **AUBART, Kelly, M.** [US/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). **CHRISTENSEN, Siegfried, B., IV** [US/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). **BRIAND, Jacques** [CA/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).
- (74) Agents: **SIMON, Soma, G. et al.**; SmithKline Beecham Corporation, Corporate Intellectual Property, UW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, **CO**, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/85160 A1

(54) Title: **PEPTIDE DEFORMYLASE INHIBITORS**

(57) Abstract: PDF inhibitors and novel methods for their use are provided.

PEPTIDE DEFORMYLASE INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to the use of novel anti-bacterial compounds, and pharmaceutical compositions containing these compounds as peptide
5 deformylase inhibitors.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Bacterial initiator methionyl tRNA is modified by methionyl tRNA
formyltransferase (FMT) to produce formyl-methionyl tRNA. The formyl
methionine (f-met) is then incorporated at the N-termini of newly synthesized
10 polypeptides. Polypeptide deformylase (PDF or Def) then deformylates primary
translation products to produce N-methionyl polypeptides. Most intracellular proteins
are further processed by methionine amino peptidase (MAP) to yield the mature
peptide and free methionine, which is recycled. PDF and MAP are both essential for
bacterial growth, and PDF is required for MAP activity. This series of reactions is
15 referred to as the methionine cycle (Figure 1)

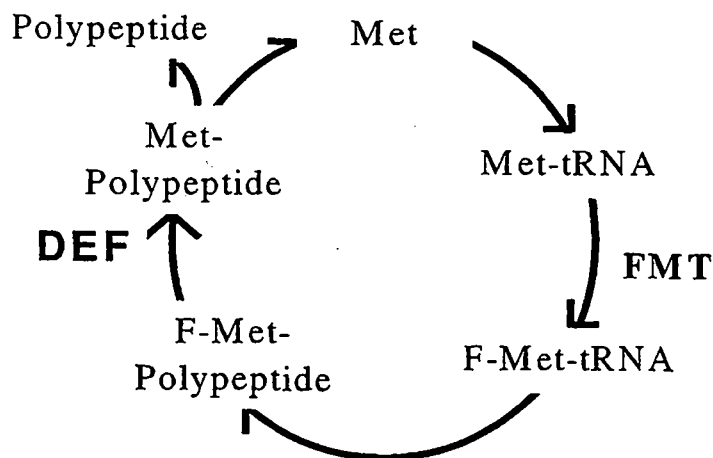


Figure 1. The methionine cycle.

To date, polypeptide deformylase homologous genes have been found in bacteria, in
20 chloroplast-containing plants, in mice and in humans. The plant proteins are nuclear
encoded but appear to carry a chloroplast localisation signal. This is consistent with
the observation that chloroplast RNA and protein synthesis processes are highly

similar to those of eubacteria. No information on protein expression of mammalian PDF gene homologs or functional role for such proteins has been demonstrated to date (Meinzel T. 2000, Parasitology Today, 16(4), 165-168).

Polypeptide deformylase is found in all eubacteria for which high coverage genomic sequence information is available. Sequence diversity among PDF homologs is high, with as little as 20% identity between distantly related sequences. However, conservation around the active site is very high, with several completely conserved residues, including one cysteine and two histidines which are required to coordinate the active site metal (Meinzel, T. et al, 1997, Journal of Molecular Biology, 267, 749-761).

PDF is recognized to be an attractive anti-bacterial target, as this enzyme has been demonstrated to be essential for bacterial growth in vitro (Mazel, D. et al, EMBO J. 13 (4), 914-923, 1994), is not involved in eukaryotic protein synthesis (Rajagopalan et al, J. Am. Chem. Soc. 119, 12418-12419, 1997), and is universally conserved in prokaryotes (Kozak, M. Microbiol. Rev. 47, 1-45, 1983). Therefore PDF inhibitors can potentially serve as broad spectrum anti-bacterial agents.

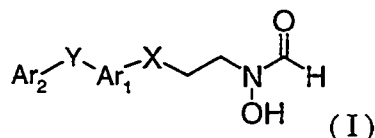
SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention involves novel anti-bacterial compounds represented by Formula (I) hereinbelow and their use as PDF inhibitors.

The present invention further provides methods for inhibiting PDF in an animal, including humans, which comprises administering to a subject in need of treatment an effective amount of a compound of Formula (I) as indicated hereinbelow.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds useful in the present methods are selected from Formula (I) hereinbelow:



wherein,

X = O;

Ar is optionally substituted phenyl wherein the substituent is, independently, one, two, or three substituents selected from the group consisting of optionally substituted alkyl or cycloalkyl having one to nine carbons, halo, alkoxy
5 having one to nine carbons, hydroxy, hydroxyalkyl having one to nine carbons, alkoxyalkyl, wherein the alkyl and alkylene groups are independently of one to nine carbons;

Y is selected from the group consisting of a covalent bond, oxygen, alkylene of two to four carbon atoms, alkenylene of two carbon atoms, alkynylene of two
10 carbon atoms, S(O)_p, C(O), wherein p is 0-2;

Ar₂ is an aryl group selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, and isothiazolyl; such that Ar₂ may be optionally substituted with one, two, or three substituents selected from the group consisting of optionally substituted alkyl or cycloalkyl
15 having one to nine carbons, halo, alkoxy of one to nine carbons, hydroxy, hydroxyalkyl of one to nine carbons, alkoxyalkyl, wherein the alkyl and alkylene groups are independently of one to nine carbons; and cyano.

As used herein, "alkyl" refers to an optionally substituted hydrocarbon group joined together by single carbon-carbon bonds. The alkyl hydrocarbon group may
20 be linear, branched or cyclic, saturated or unsaturated. Preferably, the group is linear. Preferably, the group is unsubstituted. Preferably, the group is saturated. Preferred alkyl moieties are C₁₋₄ alkyl, most preferably methyl.

As used herein, "aryl" refers to an optionally substituted aromatic group with at least one ring having a conjugated pi-electron system, containing up to two
25 conjugated or fused ring systems. "Aryl" includes carbocyclic aryl, heterocyclic aryl and biaryl groups, all of which may be optionally substituted. Preferred aryl moieties are phenyl or naphthyl, unsubstituted, monosubstituted, disubstituted or trisubstituted.

Preferred compounds useful in the present invention are selected from the
30 group consisting of:

N-Formyl-N-hydroxy-2-(*m*-biphenoxy)ethylamine;

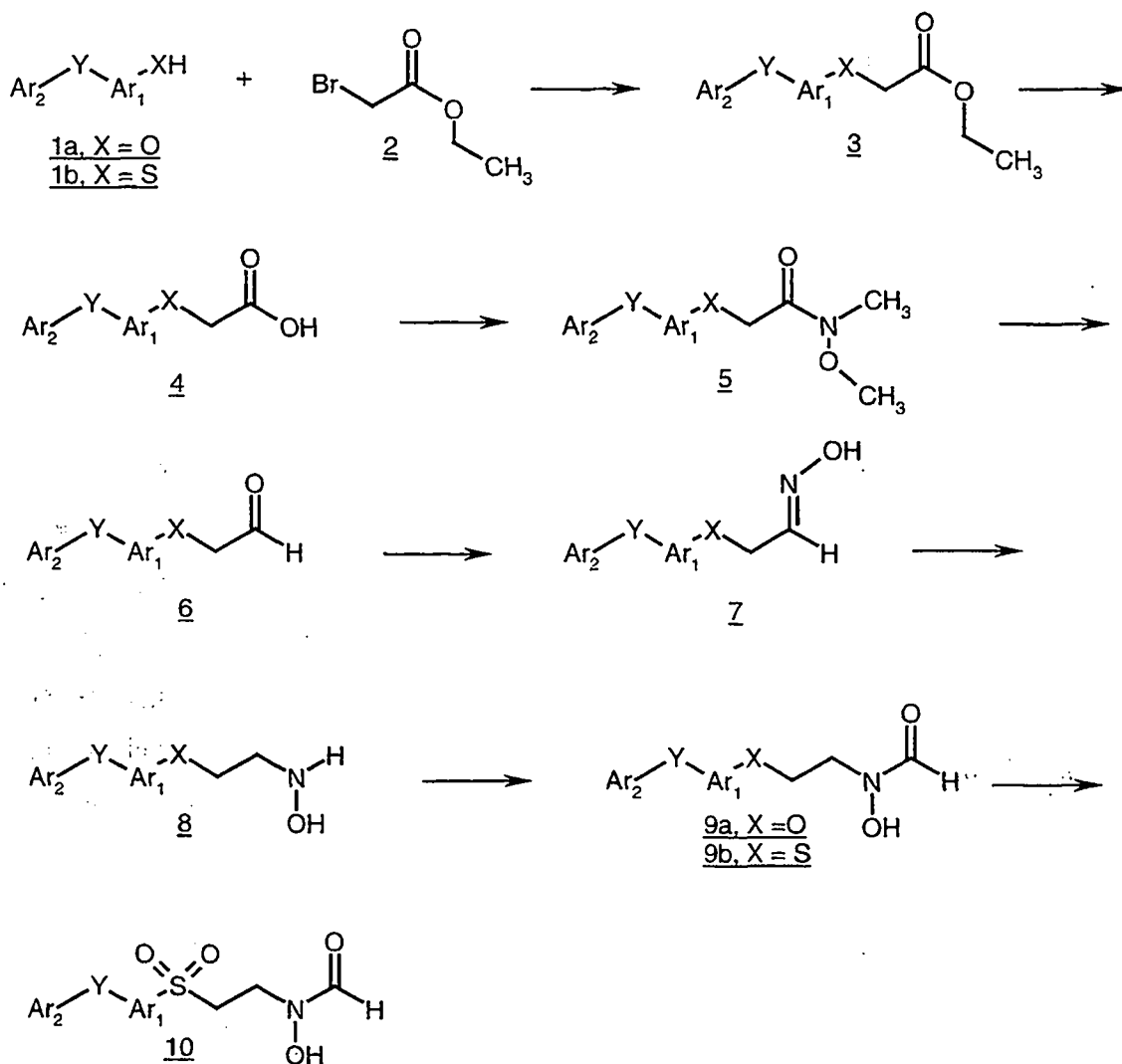
N-Formyl-N-hydroxy-2-[(4-phenoxy)phenoxy]ethylamine; and
N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-benzoylphenoxy)ethylamine.

Also included in the present invention are pharmaceutically acceptable salts and complexes. Preferred are the hydrochloride, hydrobromide and trifluoroacetate salts. The compounds of the present invention may contain one or more asymmetric carbon atoms and may exist in racemic and optically active forms. All of these compounds and diastereomers are contemplated to be within the scope of the present invention.

The compounds and processes of the present invention will be better understood in connection with the following synthetic schemes, which are merely illustrative of the methods by which the compounds of the invention may be prepared and are not intended to limit the scope of the invention as defined in the appended claims. Representative procedures are outlined in the following Schemes 1 and 2.

Abbreviations which have been used in the descriptions of the schemes and the examples that follow are: THF for tetrahydrofuran and DMF for N,N-dimethylformamide.

Scheme 1

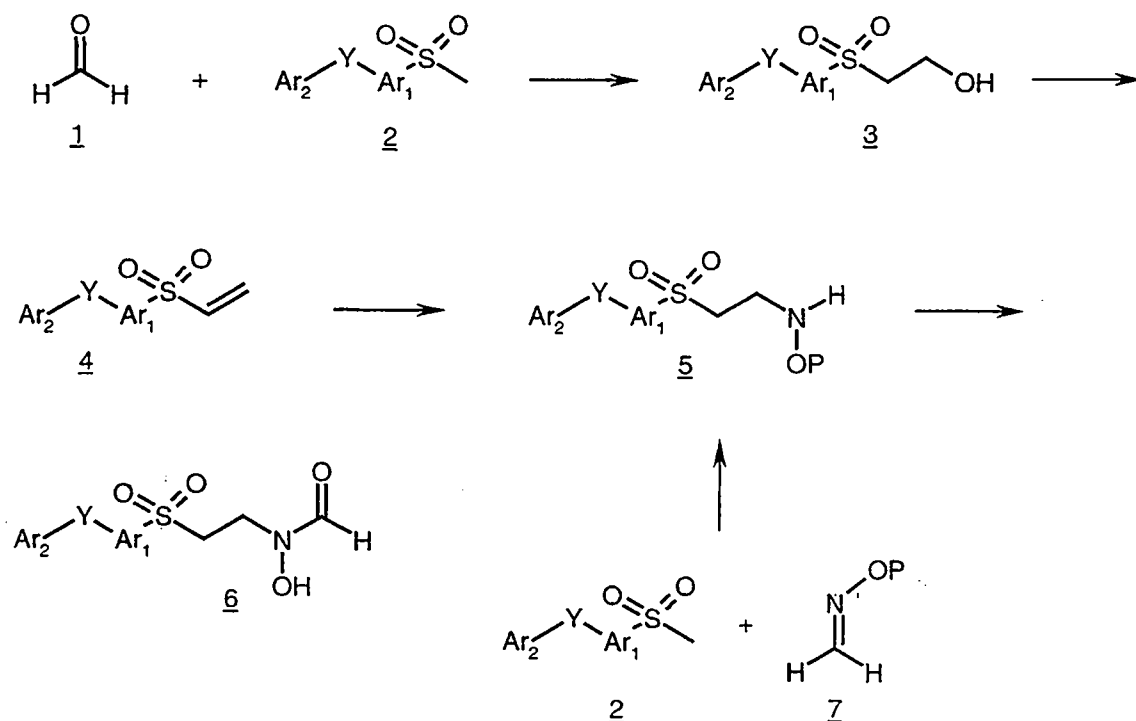


- As shown in Scheme 1, alkylation of phenol 1a-Scheme 1 or aryl thiol 1b-Scheme 1 with ethyl bromoacetate (2-Scheme-1) can be accomplished in the presence of base, preferably potassium carbonate, in a polar solvent, preferably DMF, to provide 3-Scheme 2, which can be subsequently hydrolyzed to 4-Scheme 1 by treatment with aqueous base, preferably lithium hydroxide in a solvent mixture, preferably water and dioxane. Amide 5-Scheme 1 can be prepared by coupling N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride to 4-Scheme 1 with a coupling agent, preferably bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride (BOP-Cl). Treatment of 5-Scheme 1 with a reducing agent, preferably excess lithium aluminum hydride or diisobutyl aluminum hydride, in an inert solvent, preferably THF, provides aldehyde

6-Scheme 1. This aldehyde can be converted to the corresponding oxime 7-Scheme 1 by treatment with hydroxylamine hydrochloride in a hydroxylic solvent, preferably ethanol, with a catalytic amount of base, preferably pyridine. Treatment of 7-Scheme 1 with a reducing agent, preferably borane-pyridine complex, in a hydroxylic solvent, preferably ethanol, and adding excess aqueous hydrochloride acid provides the corresponding hydroxylamine 8-Scheme 1, which can be treated with a formylating agent, preferably formicacetyl anhydride, in solvents such as THF or dichloromethane, to provide hydroxamic acid 9-Scheme 1. The compounds wherein X = S can be converted to the sulfones 10-Scheme 1 via oxidation with an appropriate oxidant, such as m-chloroperbenzoic acid or oxone.

Depending on the nature of substituent groups of Ar₁ and Ar₂, protection and subsequent deprotection of other reactive groups may be required to successfully complete the described synthetic sequences. Commonly used protecting groups are disclosed in Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," (John Wiley & Sons, New York (1981)), which is incorporated herein by reference.

Scheme 2



5

Scheme 2 illustrates an alternate synthesis of the sulfones 6-Scheme 2. Deprotonation of the sulfone 2-Scheme 2 with a base, such as LDA, followed by addition to a formaldehyde 1-Scheme 2 gives alcohol 3-Scheme 2, which can be

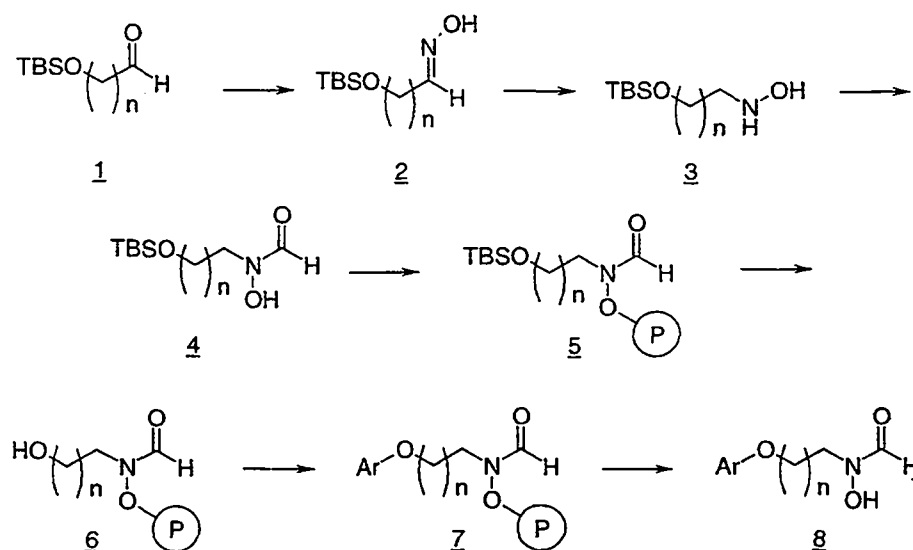
10 dehydrated either by reaction with acid, such a toluene sulfonic acid, or by a stepwise 2-step procedure (first convering the alcohol into a leaving group, such as mesylate via treatment with mesyl chloride and triethylamine, then eliminating with a base, preferably 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene). Reaction of the olefin 4-Scheme 2 with an O-protected hydroxylamine, preferably O-benzyl, gives the adduct

15 5-Scheme 2. The sulfone 5-Scheme 2 can also be prepared directly via the deprotonation of sulfone 2-Scheme 2 with a base, such as n-BuLi, and subsequent addition, preferably in the presence of boron trifluoride etherate, to O-protected oxime 7-Scheme 2. Formylation of 5-Scheme 2 as previously described in Scheme

1, followed by removal of the protecting group, preferably under hydrogenation conditions for the compounds wherein P is benzyl, affords the sulfone 6-Scheme 2.

- Scheme 3 illustrates an alternative novel synthesis of the claimed compounds. Oxime 2-Scheme-3 can be prepared by treatment of aldehyde 1-Scheme-3 with hydroxylamine hydrochloride in a solvent such as pyridine. Reduction of the oxime using sodium cyanoborohydride under acidic conditions provides hydroxylamine 3-Scheme-3, and formylation using the mixed anhydride prepared from formic acid and acetic anhydride provides N-formyl-N-hydroxylamine 4-Scheme-3. The N-formyl-N-hydroxylamine 4-Scheme-3 is then loaded onto 2-chloro-trityl resin using a base such as triethylamine in a solvent such as dichloromethane. Resin-bound 5-Scheme-3 is then deprotected using tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran, providing 6-Scheme-3. Treatment of the free hydroxyl with aromatic alcohols under Mitsunobu conditions, followed by cleavage from the resin (5% TFA/dichloromethane) provides aryl N-formyl-N-hydroxylamines 8-Scheme-3.

Scheme 3



20

Alternatively, the compounds of formula I may be prepared as described in Scheme 4. Oxime 2-Scheme-4 can be prepared by treatment of aldehyde 1-Scheme-4

with O-benzylhydroxylamine hydrochloride in a solvent such as pyridine.

Reduction of the oxime using sodium cyanoborohydride under acidic conditions

provides O-benzyloxyamine 3-Scheme-4, and formylation using the mixed

anhydride prepared from formic acid and acetic anhydride provides N-formyl-N-(O-

5 benzyloxy)amine 4-Scheme-4. The N-formyl-N-(O-benzyloxy)amine 4-Scheme-4 is

then deprotected using tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran, providing

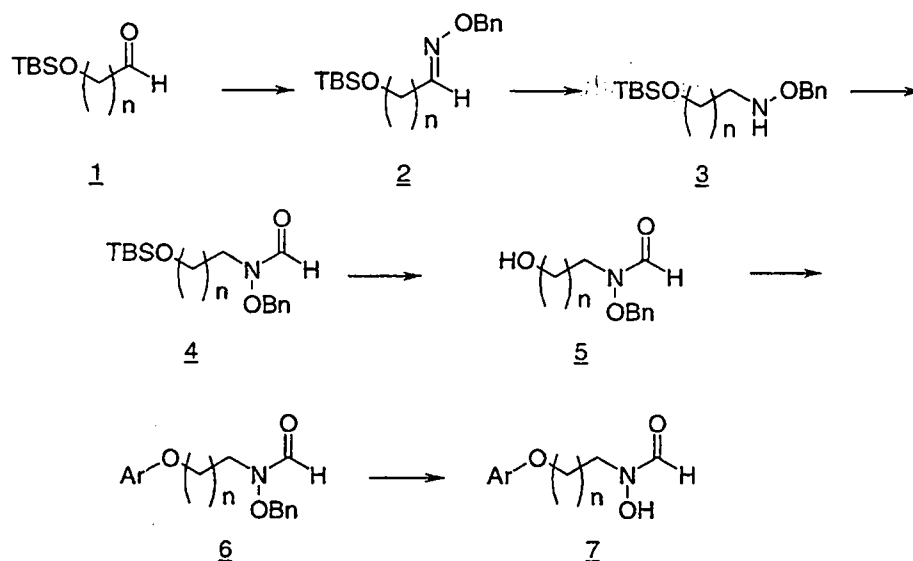
5-Scheme-4. Treatment of the free hydroxyl with aromatic alcohols under

Mitsunobu conditions, followed by catalytic hydrogenation using Pd/C provides aryl

N-formyl-N-hydroxylamines 7-Scheme-4.

10

Scheme 4



15

The foregoing may be better understood by reference to the following examples which illustrate the methods by which the compounds of the invention may be prepared and are not intended to limit the scope of the invention as defined in the appended claims.

Example 1

N-Formyl-N-hydroxy-2-(*m*-biphenoxy)ethylamine, 1a. A solution of *t*-butyldimethylsilyloxyacetaldehyde (500 mg) in pyridine (5 mL) was treated with O-benzylhydroxylamine hydrochloride (551 mg) and stirred 90 min. The reaction
5 solution was diluted with dichloromethane and extracted with 1M HCl. The organics were dried and concentrated to provide the oxime (784 mg) as a 1:1 mixture of *cis* and *trans* isomers as a colorless oil.

1c. To a solution of the above oxime (784 mg) in methanol (14 mL) at 0 °C was added 2 mg of methyl orange. With stirring, sodium cyanoborohydride (230
10 mg) was added slowly while simultaneously adding a solution of 6M HCl/methanol (1/1) dropwise as necessary to maintain the pink color of the methyl orange indicator. After stirring at 0 °C for 1 h, the reaction was brought to pH 9 with 6M NaOH, and the reaction was extracted with dichloromethane. The organics were dried and concentrated to provide the reduced amine (780 mg) as a colorless oil.

15 1d. Treatment of the O-benzylhydroxylamine (460 mg) with triethylamine (280 mg) and the mixed anhydride prepared from formic acid (127 mg) and acetic anhydride (283 mg) in dichloromethane (8 mL), followed by an extractive workup using 1M HCl provided the N-formyl-N-benzylhydroxylamine (490 mg).

1e. To a solution of the above N-formyl-N-benzylhydroxylamine (490 mg) in
20 THF (7 mL) was added TBAF (1.67 mL of a 1M THF solution). After stirring for 45 min, the reaction was partitioned between ethyl acetate and water, and the layers were separated. The organics were dried and concentrated to provide the alcohol (300 mg).

1f. To a solution of the above alcohol (70 mg) and *m*-phenylphenol (61 mg)
25 in THF (2 mL) was added diisopropylazodicarboxylate (80 mg), followed by triphenylphosphine (94 mg). After stirring overnight, the reaction mixture was eluted through a silica gel column (eluting with 25% ethyl acetate/hexanes). Concentration of the appropriate collected fractions provided the aryl ether (115 mg).

30 1g. A suspension of the above aryl ether (115 mg) and Pd/C (20 mg) in methanol (6 mL) was stirred under an atmosphere of hydrogen for 90 min. Filtration

of the reaction mixture through a pad of Celite and concentration of the filtrate provided the crude N-formyl-N-hydroxylamine. Purification by reverse-phase HPLC provided N-Formyl-N-hydroxy-2-(*m*-biphenoxy)ethylamine, as a white solid.

5 General procedure for synthesis of N-formyl-N-hydroxylamine ethers

- 1a. A solution of *t*-butyldimethylsilyloxy-acetaldehyde in pyridine was treated with hydroxylamine hydrochloride and stirred overnight. The reaction solution was diluted with dichloromethane and extracted with 1M HCl. The organics were dried and concentrated to provide the oxime as a 1:1 mixture of *cis* and *trans* isomers as a colorless oil.
- 1b. To a solution of the above oxime in methanol at 0 °C was added 2 mg of methyl orange. With stirring, sodium cyanoborohydride was added slowly while simultaneously adding a solution of 6M HCl/methanol (1/1) dropwise as necessary to maintain the pink color of the methyl orange indicator. After stirring at 0 °C for 15 h, the reaction was brought to pH 9 with 6M NaOH, and the reaction was extracted with dichloromethane. The organics were dried and concentrated to provide the hydroxylamine as a colorless oil.
- 1c. Treatment of the hydroxylamine with 1 equivalent of the mixed anhydride prepared from formic acid and acetic anhydride (1:1) and 1 equivalent of triethylamine in dichloromethane, followed by an extractive workup using dichloromethane and 1M HCl, provides the N-formyl-N-hydroxylamine as shown in 4-Scheme-3. Loading of the N-formyl-N-hydroxylamine onto resin is accomplished by shaking a solution of 2-chlorotrityl resin, the N-formyl-N-hydroxylamine, and triethylamine in dichloromethane overnight. The resin is then washed with 25 dichloromethane, tetrahydrofuran, and again with dichloromethane. Treatment of the loaded resin with TBAF in THF and shaking for 3 hours, followed by washing with tetrahydrofuran, dichloromethane, methanol, and again with dichloromethane, provides the free alcohol on the resin. Treatment of the alcohol with the appropriate aromatic alcohol under Mitsunobu conditions (DIAD, PPh₃, THF) overnight, 30 followed by washing with tetrahydrofuran (3 times), dichloromethane, DMF, tetrahydrofuran, and dichloromethane, provides the aromatic ethers as in 7-Scheme-

3. Cleavage of the products from support is accomplished by treating the resin with a solution of 5% TFA in methanol for 15 min, followed by washing with dichloromethane then methanol. The filtrate is then concentrated and purified by high-throughput reverse-phase HPLC to provide the ethers such as 8-Scheme-3.

5 According to this procedure, the following compounds were prepared:

N-Formyl-N-hydroxy-2-[(4-phenoxy)phenoxy]ethylamine, white solid.

N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-benzoylphenoxy)ethylamine, white solid.

With appropriate manipulation and protection of any chemical functionality, synthesis of the remaining compounds of Formula (I) is accomplished by methods
10 analogous to those above and to those described in the Experimental section.

In order to use a compound of the Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment of humans and other mammals it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

15 The present compounds are useful for the treatment of bacterial infections including but not limited to respiratory tract infections and/or Gram positive infections.

Compounds of Formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts may be administered in a standard manner for antibiotics, for example orally,
20 parenterally, sub-lingually, dermally, transdermally, rectally, via inhalation or via buccal administration.

Compositions of Formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts which are active when given orally can be formulated as syrups, tablets, capsules, creams and lozenges. A syrup formulation will generally consist of a suspension or
25 solution of the compound or salt in a liquid carrier for example, ethanol, peanut oil, olive oil, glycerine or water with a flavoring or coloring agent. Where the composition is in the form of a tablet, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing solid formulations may be used. Examples of such carriers include magnesium stearate, terra alba, talc, gelatin, acacia, stearic acid, starch, lactose and
30 sucrose. Where the composition is in the form of a capsule, any routine encapsulation is suitable, for example using the aforementioned carriers in a hard

gelatin capsule shell. Where the composition is in the form of a soft gelatin shell capsule any pharmaceutical carrier routinely used for preparing dispersions or suspensions may be considered, for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils, and are incorporated in a soft gelatin capsule shell.

- 5 Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of a compound or salt in a sterile aqueous or non-aqueous carrier optionally containing a parenterally acceptable oil, for example polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil.

- 10 Typical compositions for inhalation are in the form of a solution, suspension or emulsion that may be administered as a dry powder or in the form of an aerosol using a conventional propellant such as dichlorodifluoromethane or trichlorofluoromethane.

- 15 A typical suppository formulation comprises a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof which is active when administered in this way, with a binding and/or lubricating agent, for example polymeric glycols, gelatins, cocoa-butter or other low melting vegetable waxes or fats or their synthetic analogs.

- 20 Typical dermal and transdermal formulations comprise a conventional aqueous or non-aqueous vehicle, for example a cream, ointment, lotion or paste or are in the form of a medicated plaster, patch or membrane.

Preferably the composition is in unit dosage form, for example a tablet, capsule or metered aerosol dose, so that the patient may administer a single dose.

- 25 Each dosage unit for oral administration contains suitably from 0.1 mg to 500 mg/Kg, and preferably from 1 mg to 100 mg/Kg, and each dosage unit for parenteral administration contains suitably from 0.1 mg to 100 mg/Kg, of a compound of Formula(I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof calculated as the free acid. Each dosage unit for intranasal administration contains suitably 1-400 mg and preferably 10 to 200 mg per person. A topical formulation contains suitably 0.01 to 5.0% of a compound
- 30 of Formula (I).

The daily dosage regimen for oral administration is suitably about 0.01 mg/Kg to 40 mg/Kg, of a compound of Formula(I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof calculated as the free acid. The daily dosage regimen for parenteral administration is suitably about 0.001 mg/Kg to 40 mg/Kg, of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof calculated as the free acid. the daily dosage regimen for intranasal administration and oral inhalation is suitably about 10 to about 500 mg/person. The active ingredient may be administered from 1 to 6 times a day, sufficient to exhibit the desired activity.

No unacceptable toxicological effects are expected when compounds of the present invention are administered in accordance with the present invention.

The biological activity of the compounds of Formula (I) are demonstrated by the following test:

Biological Assay:

S. Aureus or E. Coli PDF activity is measured at 25°C, using a continuous enzyme-linked assay developed by Lazennec & Meinnel, (1997) "Formate dehydrogenase-coupled spectrophotometric assay of peptide deformylase" Anal. Biochem. 244, pp.180-182, with minor modifications. The reaction mixture is contained in 50 uL with 50 mM potassium phosphate buffer (pH7.6), 15 mM NAD, 0.25 U formate dehydrogenase. The substrate peptide, f-Met-Ala-Ser, is included at the K_M concentration. The reaction is triggered with the addition of 10 nM Def1 enzyme, and absorbance is monitored for 20 min at 340 nm.

Antimicrobial Activity Assay

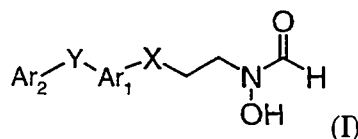
Whole-cell antimicrobial activity was determined by broth microdilution using the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) recommended procedure, Document M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically" (incorporated by reference herein). The compound was tested in serial two-fold dilutions ranging from 0.06 to 64 mcg/ml. A panel of 12 strains were evaluated in the assay. This panel consisted of the following laboratory strains: Staphylococcus aureus Oxford, Streptococcus

pneumoniae R6, Streptococcus pyogenes CN10, Enterococcus faecalis I, Haemophilus influenzae Q1, Escherichia coli DC0, E. coli EES, E. coli 7623 (AcrAB+) E. coli 120 (AcrAB-) Klebsiella pneumoniae E70, Pseudomonas aeruginosa K799wt and Candida albicans GRI 681. The minimum inhibitory
5 concentration (MIC) was determined as the lowest concentration of compound that inhibited visible growth. A mirror reader was used to assist in determining the MIC endpoint.

What is claimed is:

1. A method of treating a bacterial infection by administering to a subject in need of treatment, compound according to formula (I):

5



wherein,

X = O;

- Ar is optionally substituted phenyl wherein the substituent is, independently, one, two, or three substituents selected from the group consisting of optionally substituted alkyl or cycloalkyl having one to nine carbons, halo, alkoxy having one to nine carbons, hydroxy, hydroxyalkyl having one to nine carbons, alkoxyalkyl, wherein the alkyl and alkylene groups are independently of one to nine carbons;

- Y is selected from the group consisting of a covalent bond, oxygen, alkylene of two to four carbon atoms, alkenylene of two carbon atoms, alkynylene of two carbon atoms, S(O)_p, C(O), wherein p is 0-2;

- Ar₂ is an aryl group selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, and isothiazolyl; such that Ar₂ may be optionally substituted with one, two, or three substituents selected from the group consisting of optionally substituted alkyl or cycloalkyl having one to nine carbons, halo, alkoxy of one to nine carbons, hydroxy, hydroxyalkyl of one to nine carbons, alkoxyalkyl, wherein the alkyl and alkylene groups are independently of one to nine carbons; and cyano.

2. A method according to claim 1 selected from the group consisting of :
N-Formyl-N-hydroxy-2-(*m*-biphenoxy)ethylamine;
N-Formyl-N-hydroxy-2-[(4-phenoxy)phenoxy]ethylamine; and
N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-benzoylphenoxy)ethylamine.

26
23

3. A method according to claim 1 of treating a bacterial infection (including respiratory tract infection (RTI) and/or the Gram+ TPP (staphylococci, streptococci, and enterococci)).

INHIBIDORES DE LA PÉPTIDO-DESFORMILASA

CAMPO DEL INVENTO

El presente invento se refiere al uso de nuevos compuestos anti-bacterianos, y a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como inhibidores de la péptido-desformilasa.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

El iniciador bacteriano metionil-ARNt [= metionil-ácido ribonucleico de transferencia] es modificado por la formil-transferasa de metionil-ARNt (= FMT) para producir formil-metionil-ARNt. La formil-metionina (f-met) se incorpora seguidamente en los extremos terminales de N de polipéptidos acabados de sintetizar. La polipéptido-desformilasa (PDF ó Def) desformila entonces a los productos de traducción primarios para producir N-metionil-polipéptidos. La mayor parte de las proteínas intracelulares son transformadas adicionalmente por la metionina-amino-peptidasa (MAP) para proporcionar el péptido maduro y metionina libre, que es recirculada. Las PDF y MAP son ambas esenciales para el crecimiento de bacterias, y se requiere la PDF para una actividad de MAP. A esta serie de reacciones se hace referencia como el ciclo de la metionina (Figura 1).

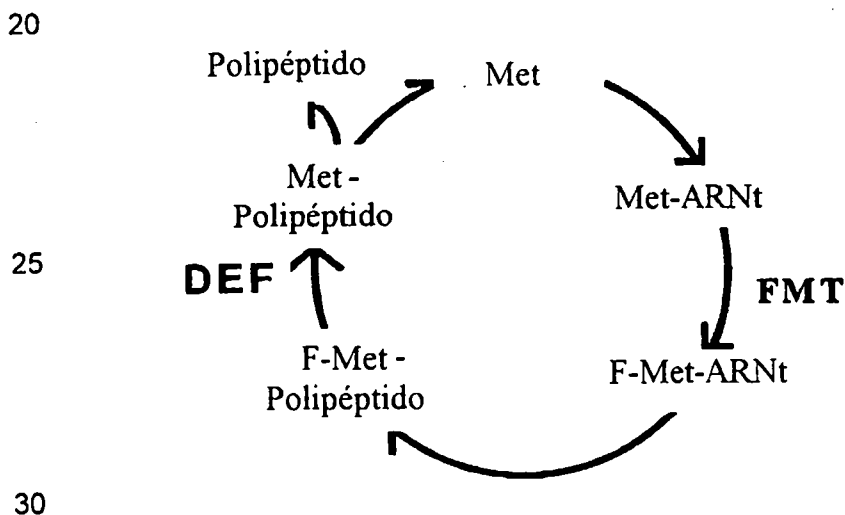


Figura 1. El ciclo de la metionina.

Hasta la fecha, genes homólogos de la polipéptido-desformilasa han sido hallados en bacterias, plantas que contienen cloroplastos, ratones y seres humanos. Las proteínas procedentes de las plantas son codificadas nuclearmente, pero se pone de manifiesto que llevan una señal de localización de cloroplastos. Esto es compatible con

la observación de que el ARN de cloroplastos y los procesos de síntesis de proteínas son muy similares a los de las eubacterias. No se ha mostrado hasta la fecha ninguna información acerca de la expresión de proteínas por homólogos de genes de PDF de mamíferos, o acerca del cometido funcional de dichas proteínas (Meinzel T. 2000, 5 Parasitology Today, 16(4), 165-168).

La polipéptido-desformilasa es hallada en todas las eubacterias de las que está disponible una información sobre secuencias genómicas de alto alcance. La diversidad de secuencias entre los homólogos de la PDF es alta, existiendo una identidad tan pequeña como de 20% entre secuencias relacionadas distantemente. Sin embargo, la 10 conservación en torno al sitio activo es muy alta, habiendo varios residuos completamente conservados, inclusive una cisteína y dos histidinas, que se requieren para coordinar el metal existente en el sitio activo (Meinzel, T. y colaboradores, 1997, Journal of Molecular Biology, 267, 749-761).

Se reconoce que la PDF es una diana anti-bacteriana atractiva, puesto que se 15 ha demostrado que esta enzima es esencial para el crecimiento de bacterias in vitro (Mazel, D y colaboradores, EMBO J. 13 (4), 914-923, 1994), no está implicada en la síntesis de proteínas eucarióticas (Rajagopalan y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 119, 12.418-12.419, 1997), y es conservada universalmente en procariotas (Kozak, M. Microbiol. Rev. 47, 1-45, 1983). Por lo tanto, los inhibidores de la PDF pueden servir 20 potencialmente como agentes anti-bacterianos de amplio espectro.

SUMARIO DEL INVENTO

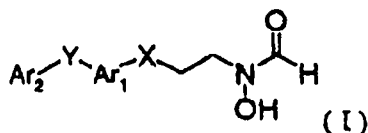
El presente invento implica a nuevos compuestos anti-bacterianos representados 25 por la fórmula (I) presentada seguidamente y a su uso como inhibidores de la PDF.

El presente invento proporciona además métodos para inhibir la PDF en un animal, inclusive seres humanos, que comprende administrar a un individuo que necesita del tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se indica a continuación en esta memoria.

30

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

Los compuestos útiles en los presentes métodos se seleccionan entre la fórmula (I) presentada seguidamente:



5

en la que:

X = O;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido en el que la sustitución consiste, independientemente, en uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que
10 consta de alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido, que tiene de uno a nueve carbonos, halo, alcoxi que tiene de uno a nueve carbonos, hidroxilo, hidroxialquilo que tiene de uno a nueve carbonos, alcoxialquilo, en que los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a nueve carbonos;

Y se selecciona entre el conjunto que consta de un enlace covalente, oxígeno, alquilenos de dos a cuatro átomos de carbono, alquilenos de dos átomos de carbono, alquilenos de dos átomos de carbono, $\text{S}(\text{O})_p$, $\text{C}(\text{O})$, en que **p** es 0-2;

Ar₂ es un grupo arilo seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo; de manera tal que **Ar₂** puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes
20 seleccionados entre el grupo que consta de alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de uno a nueve carbonos, halo, alcoxi de uno a nueve carbonos, hidroxilo, hidroxialquilo de uno a nueve carbonos, alcoxialquilo, en que los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a nueve carbonos; y ciano.

Como se usa en el presente contexto, el término "alquilo" se refiere a un grupo
25 hidrocarbilo opcionalmente sustituido ensamblado consigo mismo por enlaces simples de carbono con carbono. El grupo hidrocarbilo de alquilo puede ser lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado. Preferiblemente, el grupo es lineal. Preferiblemente, el grupo está sin sustituir. Preferiblemente, el grupo es saturado. Restos de alquilo preferidos son alquilo C_{1-4} , lo más preferiblemente metilo.

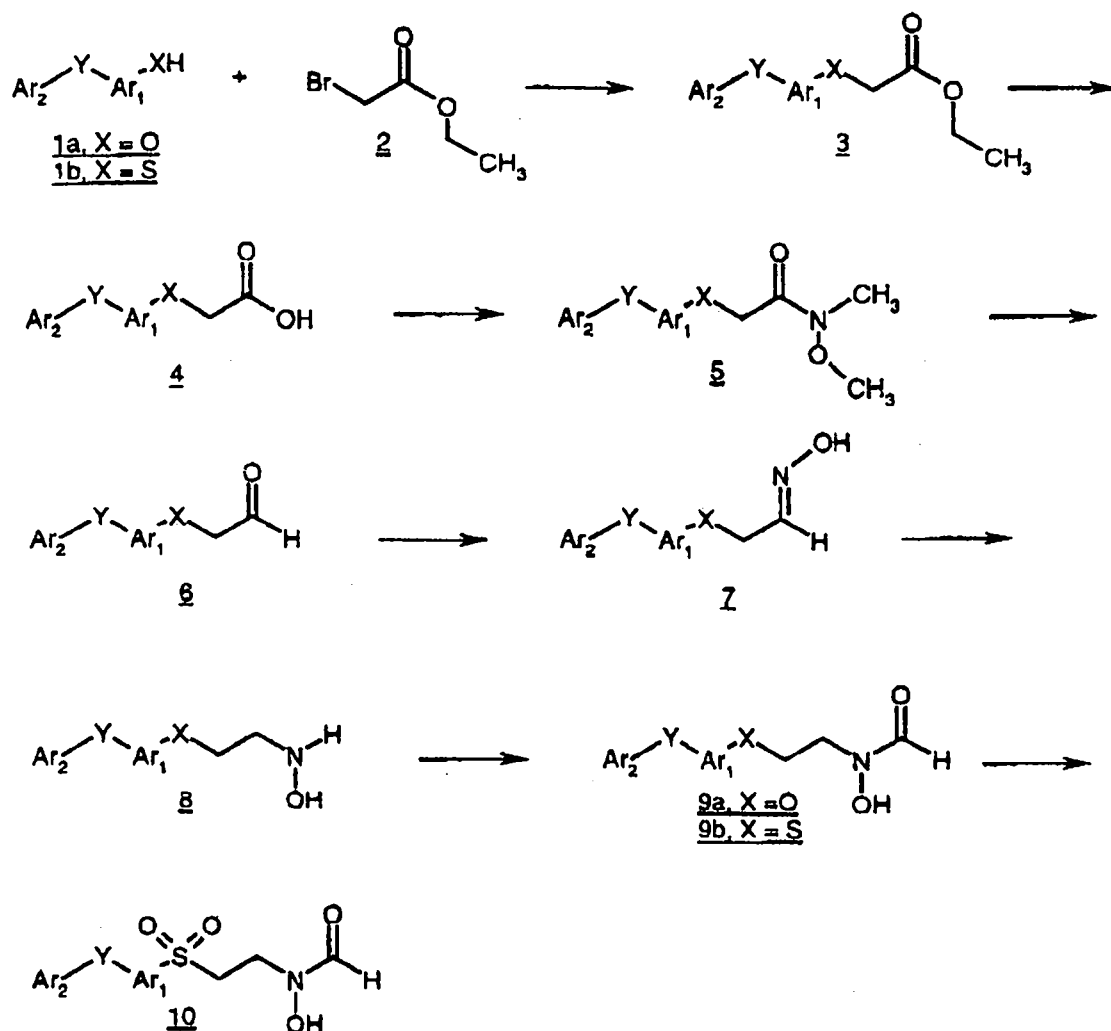
30 Como se usa en el presente contexto, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido, teniendo por lo menos uno de los anillos un sistema de electrones π conjugados, que contiene hasta dos sistemas de anillos conjugados o condensados. El término "arilo" incluye grupos arilo carbocíclicos, arilo heterocíclicos y biarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos. Los restos de arilo
35 preferidos son fenilo o naftilo, sin sustituir, monosustituidos, disustituidos o trisustituidos.

Compuestos preferidos útiles en el presente invento se seleccionan entre el grupo que consta de:

N-formil-N-hidroxi-2-(*m*-bifenoxi)etil-amina;
N-formil-N-hidroxi-2-[(4-fenoxi)fenoxi]etil-amina; y
N-formil-N-hidroxi-2-(3-benzoil-fenoxi)etil-amina.

- También se incluyen en el presente invento sales y complejos
- 5 farmacéuticamente aceptables. Son preferidas las sales hidroccloruros, hidrobromuros y trifluoroacetatos. Los compuestos del presente invento pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Se considera que todos estos compuestos y diastereoisómeros están dentro del alcance del presente invento.
- 10 Los compuestos y procedimientos del presente invento se comprenderán mejor en conexión con los siguientes esquemas de síntesis, que son meramente ilustrativos de los métodos mediante los que se pueden preparar los compuestos del invento y no están destinados a limitar el alcance del invento como se define en las reivindicaciones adjuntas. Procedimientos representativos se bosquejan en los siguientes Esquemas 1
- 15 y 2.
- Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que les siguen son: THF para tetrahidrofurano y DMF para N,N-dimetil-formamida.

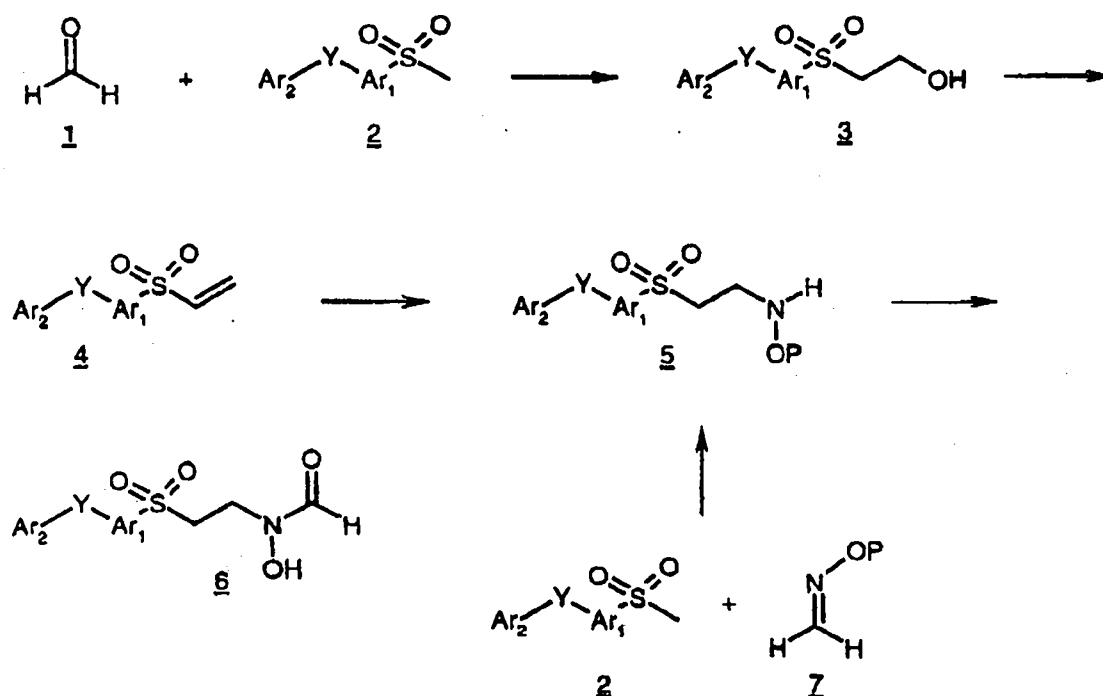
Esquema 1



- Como se muestra en el Esquema 1, la alquilación del fenol 1a-Esquema-1 o del aril-tiol 1b-Esquema-1 con bromoacetato de etilo (2-Esquema-1) se puede conseguir en la presencia de una base, preferiblemente carbonato de potasio, en el seno de un disolvente polar, preferiblemente DMF, para proporcionar el compuesto 3-Esquema-2, que subsiguientemente se puede hidrolizar para dar el compuesto 4-Esquema 1 por tratamiento con una base acuosa, preferiblemente hidróxido de litio en una mezcla de disolventes, preferiblemente agua y dioxano. La amida 5-Esquema-1 se puede preparar acoplado el hidrocloreto de N,O-dimetil-hidroxil-amina al compuesto 4-Esquema-1 con un agente de acoplamiento, preferiblemente cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl). El tratamiento del compuesto 5-Esquema-1 con un agente reductor, preferiblemente hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutil-aluminio en exceso, en el seno de un disolvente inerte, preferiblemente THF, proporciona el aldehído 6-

Esquema-1. Este aldehído se puede convertir en la correspondiente oxima 7-Esquema 1 por tratamiento con hidrocloreuro de hidroxil-amina en un disolvente hidroxílico, preferiblemente etanol, con una cantidad catalítica de una base, preferiblemente piridina. El tratamiento del compuesto 7-Esquema-1 con un agente reductor, 5 preferiblemente un complejo de borano y piridina, en el seno de un disolvente hidroxílico, preferiblemente etanol, y la adición de ácido clorhídrico acuoso en exceso proporciona la correspondiente hidroxil-amina 8-Esquema 1, que se puede tratar con un agente de formilación, preferiblemente anhídrido fórmico-acético, en disolventes tales como THF o diclorometano, para proporcionar el ácido hidroxámico 9-Esquema-1. Los 10 compuestos en los que $X = S$ se pueden convertir en las sulfonas 10-Esquema-1 mediante oxidación con un apropiado oxidante, tal como ácido m-cloro-perbenzoico u oxona.

Dependiendo de la naturaleza de los grupos sustituyentes de Ar_1 y Ar_2 , se pueden requerir una protección y una subsiguiente desprotección de otros grupos 15 reactivos para completar satisfactoriamente las secuencias de síntesis descritas. Los grupos protectores corrientemente usados se describen en la obra de Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (Grupos protectores en síntesis orgánicas), (John Wiley & Sons, Nueva York (1981)), que se incorpora por su referencia al presente documento.

Esquema 2

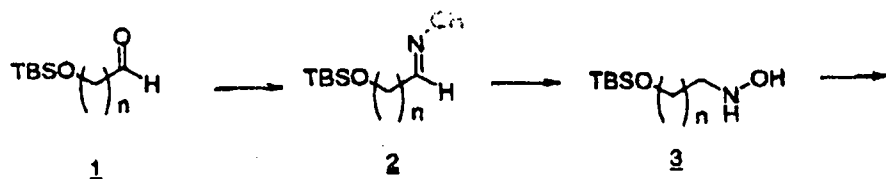
El Esquema 2 ilustra una síntesis alternativa de las sulfonas 6-Esquema-2. La desprotonación de la sulfona 2-Esquema-2 con una base, tal como LDA, seguido por la adición a un formaldehído 1-Esquema 2 proporciona el alcohol 3-Esquema 2, que se puede deshidratar o bien por reacción con un ácido, tal como ácido tolueno-sulfónico o por un procedimiento escalonado de 2 operaciones (en primer lugar, convertir el alcohol en un grupo lábil, tal como el mesilato, mediante tratamiento con cloruro de mesilo y trietil-amina, y luego eliminarlo con una base, preferiblemente 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno). La reacción de la olefina 4-Esquema-2 con una hidroxilamina protegida en O, preferiblemente con bencilo en O, proporciona el aducto 5-Esquema 2. La sulfona 5-Esquema-2 se puede preparar también directamente por medio de la desprotonación de la sulfona 2-Esquema-2 con una base, tal como n-BuLi, y la subsiguiente reacción por adición, preferiblemente en la presencia de eterato de trifluoruro de boro, con la oxima protegida en O 7-Esquema-2. La formilación del compuesto 5-Esquema 2 como se ha descrito anteriormente en el Esquema 1 seguida por la eliminación del grupo protector, preferiblemente en condiciones de hidrogenación para los compuestos en los que P es bencilo, proporciona la sulfona 6-Esquema-2.

El Esquema 3 ilustra una nueva síntesis alternativa de los compuestos reivindicados. La oxima 2-Esquema-3 se puede preparar por tratamiento del aldehído

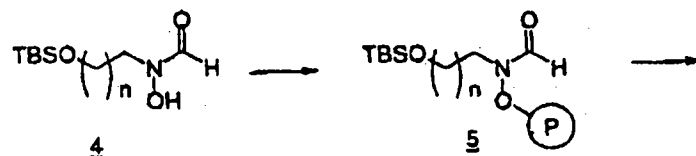
1-Esquema-3 con hidrocloreuro de hidroxil-amina en el seno de un disolvente tal como piridina. La reducción de la oxima, por uso de ciano-borohidruro de sodio en condiciones ácidas, proporciona la hidroxil-amina 3-Esquema-3, y la formilación, por uso del anhídrido mixto preparado a partir de ácido fórmico y anhídrido acético, proporciona la N-formil-N-hidroxil-amina 4-Esquema-3. La N-formil-N-hidroxil-amina 4-Esquema-3 se carga luego sobre una 2-cloro-tritil-resina por uso de una base tal como trietil-amina en el seno de un disolvente tal como diclorometano. El compuesto 5-Esquema 3 fijado a la resina se desprotege luego por uso de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano, proporcionando el compuesto 6-Esquema 3. El tratamiento del grupo hidroxilo con alcoholes aromáticos en las condiciones de Mitsunobu, seguido por separación desde la resina (con una mezcla de 5% de TFA y diclorometano) proporciona las aril N-formil-hidroxil-aminas 8-Esquema-3.

Esquema 3

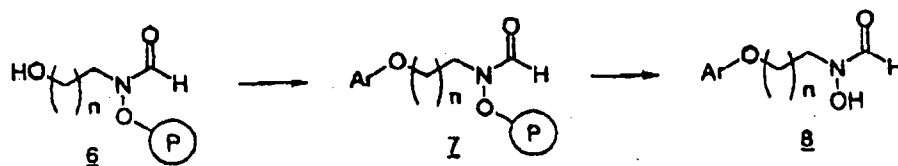
15



20



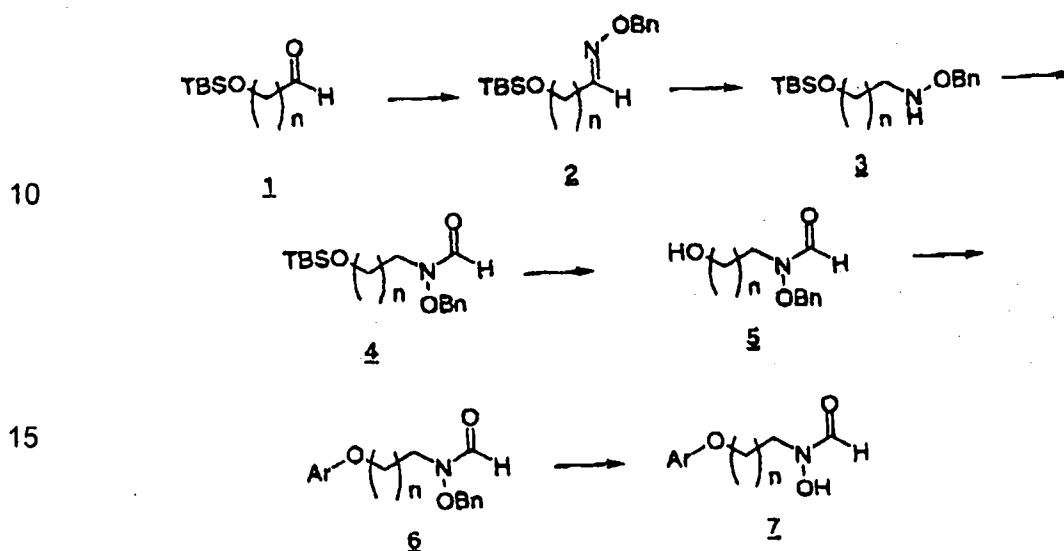
25



Alternativamente, los compuestos de fórmula I se pueden preparar tal como se describe en el Esquema 4. La oxima 2-Esquema-4 se puede preparar por tratamiento del aldehído 1-Esquema-4 con hidrocloreuro de O-bencil-hidroxil-amina en el seno de un disolvente tal como piridina. La reducción de la oxima, por uso de ciano-borohidruro de sodio en condiciones ácidas, proporciona la O-benciloxi-amina 3-Esquema-4, y la formilación, por uso del anhídrido mixto preparado a partir de ácido fórmico y anhídrido acético, proporciona la N-formil-N-(O-benciloxi)amina 4-Esquema-4. La N-formil-N-(O-benciloxi)amina 4-Esquemã-4 se desprotege luego por uso de fluoruro de tetrabutil-amonio en el seno de tetrahidrofurano, proporcionando el compuesto 5-Esquema-4. El

tratamiento del grupo hidroxilo libre con alcoholes aromáticos en las condiciones de Mitsunobu, seguido por hidrogenación catalítica por uso de Pd/C, proporciona las aril-N-formil-N-hidroxi-aminas 7-Eschema-4.

5

Esquema 4

Lo que antecede se puede comprender mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos que ilustran los métodos mediante los cuales los compuestos del presente invento se pueden preparar, y no están destinados a limitar el alcance del invento como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

25 **N-Formil-N-hidroxi-2-(m-bifenoxi)etil-amina, 1a.** Una solución de *t*-butil-dimetil-sililoxi-acetaldehído (500 mg) en piridina (5 ml) se trató con hidrocloreuro de O-bencil-hidroxi-amina (551 mg) y se agitó durante 90 min. La solución de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con HCl 1 M. Los materiales orgánicos se secaron y concentraron para proporcionar la oxima (784 mg) como una mezcla 1:1 de los isómeros *cis* y *trans* en forma de un aceite incoloro.

30 1c. A una solución de la anterior oxima (784 mg) en metanol (14 ml) a 0°C se le añadieron 2 mg de anaranjado de metilo. Con agitación, se añadió lentamente cianoborohidruro de sodio (230 mg) mientras que se añadía gota a gota simultáneamente una solución de una mezcla de HCl 6 M y metanol (1/1) en lo necesario para mantener el color rosa del indicador anaranjado de metilo. Después de haber agitado a 0°C durante 1 h, la mezcla de reacción se llevó a un pH de 9 con NaOH 6 M, y la nueva mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Los materiales orgánicos se secaron y

concentraron para proporcionar la amina reducida (780 mg) como un aceite incoloro.

1d. El tratamiento de la O-benciloxi-amina (460 mg) con trietil-amina (280 mg) y el anhídrido mixto, preparado a partir de ácido fórmico (127 mg) y anhídrido acético (283 mg) en el seno de diclorometano (8 ml), seguido por un tratamiento de extracción por uso de HCl 1 M, proporcionaron la N-formil-N-benciloxi-amina (490 mg).

1e. A una solución de la anterior N-formil-N-benciloxi-amina (490 mg) en THF (7 ml) se le añadió TBAF (1,67 ml de una solución 1 M en THF). Después de haber agitado durante 45 min, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y las capas se separaron. Los materiales orgánicos se secaron y concentraron para proporcionar el alcohol (300 mg).

1f. A una solución del anterior alcohol (70 mg) y *m*-fenil-fenol (61 mg) en THF (2 ml) se le añadió azo-dicarboxilato de diisopropilo (80 mg) seguido por trifenil-fosfina (94 mg). Después de haber agitado durante una noche, la mezcla de reacción se eluyó a través de una columna de gel de sílice (eluyendo con una mezcla de 25% de acetato de etilo y hexanos). La concentración de las fracciones recogidas apropiadas proporcionó el aril-éter (115 mg).

1g. Una suspensión del anterior aril-éter (115 mg) y Pd/C (20 mg) en metanol (6 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 90 min. La filtración de la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y la concentración del material filtrado proporcionaron la N-formil-N-hidroxil-amina bruta. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó la N-formil-N-hidroxi-2-(*m*-bifenoxi)etil-amina como un material sólido de color blanco.

Procedimiento general para la síntesis de éteres de N-formil-N-hidroxil-amina

1a. Una solución de *t*-butil-dimetil-sililoxi-acetaldehído en piridina se trató con hidrocloreuro de hidroxil-amina y se agitó durante una noche. La solución de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con HCl 1 M. Los materiales orgánicos se secaron y concentraron para proporcionar la oxima en forma de una mezcla 1:1 de isómeros *cis* y *trans* como un aceite incoloro.

1b. A una solución de la anterior oxima en metanol a 0°C se le añadieron 2 mg de anaranjado de metilo. Con agitación, se añadió lentamente ciano-borohidruro de sodio mientras que simultáneamente se añadía gota a gota una solución de una mezcla de HCl 6 M y metanol (1/1), en lo necesario para mantener el color rosa del indicador anaranjado de metilo. Después de haber agitado a 0°C durante 1 h, la mezcla de reacción se llevó a un pH de 9 con NaOH 6 M, y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Los materiales orgánicos se secaron y concentraron para proporcionar la hidroxil-amina como un aceite incoloro.

1c. El tratamiento de la hidroxil-amina con 1 equivalente del anhídrido mixto, preparado a partir de una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético (1:1), y 1 equivalente de trietil-amina en diclorometano, seguido por un tratamiento de extracción por uso de diclorometano y HCl 1 M, proporcionan la N-formil-N-hidroxil-amina como se representa en 4-Esquema-3. La carga de la N-formil-N-hidroxil-amina sobre la resina se consigue agitando una solución de una 2-cloro-tritil-resina, la N-formil-N-hidroxil-amina, y trietil-amina en diclorometano durante una noche. Luego la resina se lava con diclorometano, tetrahidrofurano y nuevamente diclorometano. El tratamiento de la resina cargada con TBAF en THF y la agitación durante 3 horas, seguida por un lavado con tetrahidrofurano, diclorometano, metanol, y nuevamente con diclorometano, proporcionan el alcohol libre sobre la resina. El tratamiento del alcohol con el alcohol aromático apropiado en las condiciones de Mitsunobu (DIAD, PPh₃, THF) durante una noche, seguido por un lavado con tetrahidrofurano (3 veces), diclorometano, DMF, tetrahidrofurano y diclorometano, proporciona los éteres aromáticos como se representan en 7-Esquema-3. La separación de los productos desde el soporte se consigue por tratamiento de la resina con una solución de TFA al 5% en metanol durante 15 min, seguido por un lavado con diclorometano y luego metanol. Luego, el material filtrado se concentra y purifica por HPLC de fase inversa de alto rendimiento para proporcionar los éteres tal como se representan en 8-Esquema-3.

De acuerdo con este procedimiento, se prepararon los siguientes compuestos:
N-Formil-N-hidroxi-2-[(4-fenoxi)fenoxi]-etil-amina, material sólido de color blanco.
N-Formil-N-hidroxi-2-(3-benzoil-fenoxi)etil-amina, material sólido de color blanco.

Con manipulación y protección apropiadas de cualquier funcionalidad química, la síntesis de los restantes compuestos de Fórmula (I) se consigue por métodos análogos a los anteriores y a los que se describen en la Sección Experimental.

Con el fin de usar un compuesto de la Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de seres humanos y otros mamíferos, éste se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica clásica en forma de una composición farmacéutica.

Los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas, inclusive, pero sin limitarse a, infecciones del tracto respiratorio y/o infecciones Gram-positivas.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar de una manera clásica para antibióticos, por ejemplo por vía oral, parenteral, sub-lingual, dérmica, transdérmica, rectal, por inhalación o por administración bucal.

Las composiciones de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables,

- que son activas cuando se administran por vía oral, se pueden formular como jarabes, tabletas, cápsulas, cremas y pastillas rómbicas. Una formulación de jarabe consistirá por lo general en una suspensión o solución del compuesto o la sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerol o agua con un agente
- 5 saboreante o colorante. Cuando la composición está en la forma de una tableta, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico que se use rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de dichos vehículos incluyen estearatos de magnesio, tierra de pipa (tierra blanca), talco, gelatina, goma arábiga (acacia), ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en la forma de una cápsula,
- 10 es apropiada cualquier encapsulación rutinaria, por ejemplo por uso de los vehículos antes mencionados en una envoltura de cápsulas a base de gelatina dura. Cuando la composición está en la forma de una cápsula con envoltura a base de gelatina blanda se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites,
- 15 y se incorpora en una envoltura de cápsulas a base de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas constan de una solución o suspensión de un compuesto o una sal en un vehículo estéril acuoso o no acuoso que opcionalmente contiene un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, poli(vinil-pirrolidona), lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

- 20 Las composiciones típicas para inhalación están en la forma de una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar como un polvo seco o en la forma de un aerosol por uso de un agente propulsor convencional tal como dicloro-difluorometano o tricloro-fluorometano.

- Una formulación típica para supositorios comprende un compuesto de Fórmula
- 25 (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es activo/a cuando se administra de esta manera, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo glicoles poliméricos, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales de bajo punto de fusión o sus compuestos análogos sintéticos.

- Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo
- 30 acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo una crema, un ungüento, una loción o una pasta, o están en la forma de un emplasto, un parche o una membrana medicado/a.

Preferiblemente, la composición está en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo una tableta, una cápsula o una dosis medida de aerosol, de manera tal que el paciente se pueda administrar una única dosis.

- 35 Cada unidad de dosificación para la administración por vía oral contiene apropiadamente de 0,1 mg a 500 mg/kg, y preferiblemente de 1 mg a 100 mg/kg, y cada unidad de dosificación para la administración por vía parenteral contiene

apropiadamente de 0,1 mg a 100 mg/kg, de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculado como el ácido libre. Cada unidad de dosificación para la administración por vía intranasal contiene apropiadamente 1-400 mg y preferiblemente de 10 a 200 mg por persona. Una formulación tópica contiene
5 apropiadamente de 0,01 a 5,0% de un compuesto de Fórmula (I).

El régimen de dosificación diaria para la administración por vía oral es apropiadamente de alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculado como el ácido libre. El régimen de dosificación diaria para la administración por vía parenteral es
10 apropiadamente de alrededor de 0,001 mg/kg a 40 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculado como el ácido libre. El régimen de dosificación diaria para la administración por vía intranasal y la inhalación por vía oral es apropiadamente de alrededor de 10 a alrededor de 500 mg/persona. El ingrediente activo se puede administrar de 1 a 6 veces por día, en lo suficiente para
15 exhibir la actividad deseada.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos del presente invento se administran de acuerdo con el presente invento.

La actividad biológica de los compuestos de Fórmula (I) se demuestra por el siguiente ensayo:

20

Análisis biológico:

La actividad de la PDF de *S. aureus* o *E. coli* se mide a 25°C, por uso de un análisis continuo ligado a enzimas, que ha sido desarrollado por Lazennec & Meinel, (1997) "Formate dehydrogenase-coupled spectrophotometric assay of peptide
25 deformylase" (= Análisis espectrofotométrico de la péptido-desformilasa, acoplado a la formiato-deshidrogenasa) Anal. Biochem. 244, páginas 180-182, con modificaciones secundarias. La mezcla de reacción está contenida en un volumen de 50 µl con 50 mM de un tampón de fosfato de potasio (de pH 7,6), 15 mM de NAD y 0,25 U de formiato-deshidrogenasa. El péptido de substrato, f-Met-Ala-Ser, se incluye a la concentración
30 K_M . La reacción es desencadenada con la adición de 10 nM de la enzima PDF (Def1), y la absorbencia se vigila durante 20 min a 340 nm.

Análisis de la actividad antimicrobiana

La actividad antimicrobiana de células enteras se determinó por microdilución en
35 un caldo usando el procedimiento recomendado por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS = Comité Nacional para Normas de Laboratorios Clínicos), Documento M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that

Grow Aerobically" (= Métodos para ensayos de la susceptibilidad a la dilución para bacterias que crecen aeróbicamente) (que se incorpora por su referencia al presente documento). El compuesto se ensayó en diluciones en serie de razón doble que fluctúan entre 0,06 y 64 mcg/ml. Se evaluó en el análisis una lista de 12 cepas. Esta lista

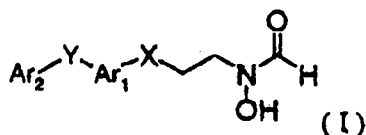
5 constaba de las siguientes cepas de laboratorio: *Staphylococcus aureus* Oxford, *Streptococcus pneumoniae* R6, *Streptococcus pyogenes* CN10, *Enterococcus faecalis* I, *Haemophilus influenzae* Q1, *Escherichia coli* DC0, *E. coli* EES, *E. coli* 7623 (AcrAB+), *E. coli* 120 (AcrAB-), *Klebsiella pneumoniae* E70, *Pseudomonas aeruginosa* K799wt y *Candida albicans* GRI 681. La concentración inhibidora mínima (CIM) se determinó

10 como la concentración más baja del compuesto que inhibía el crecimiento visible. Un lector de espejos se usó para ayudar a determinar el punto final de CIM.

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratar una infección bacteriana por administración a un individuo que necesita del tratamiento, de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):

5



10 en la que:

X = O;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido en el que la sustitución consiste, independientemente, en uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de uno a nueve carbonos, halo, alcoxi que tiene de uno a nueve carbonos, hidroxi, hidroxialquilo que

15 tiene de uno a nueve carbonos, alcoxialquilo, en que los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a nueve carbonos;

Y se selecciona entre el conjunto que consta de un enlace covalente, oxígeno, alquilenos de dos a cuatro átomos de carbono, alquilenos de dos átomos de carbono, alquilenos de dos átomos de carbono, S(O)_p, C(O), en que p es 0-2;

20 Ar₂ es un grupo arilo seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo; de manera tal que Ar₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de uno a nueve carbonos, halo, alcoxi de uno a nueve carbonos, hidroxi, hidroxialquilo de uno a nueve carbonos, alcoxialquilo, en que los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a nueve carbonos; y ciano.

25

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consta de:

30 N-formil-N-hidroxi-2-(m-bifenoxi)etil-amina;

N-formil-N-hidroxi-2-[(4-fenoxi)fenoxi]etil-amina; y

N-formil-N-hidroxi-2-(3-benzoil-fenoxi)etil-amina.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 para tratar una infección bacteriana (inclusive una infección del tracto respiratorio (RTI) y/o las TPP

35 (estafilococos, estreptococos y enterococos) Gram-positivas.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
SOMA G. SIMON
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY, UW2220
709 SWEDELAND ROAD, P.O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing
(day/month/year)

13 AUG 2002

Applicant's or agent's file reference

P51130

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US01/14578

International filing date (day/month/year)

04 May 2001 (04.05.2001)

Priority date (day/month/year)

05 May 2000 (05.05.2000)

Applicant

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/US

Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Jerome Goldberg

Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

51130

44
39

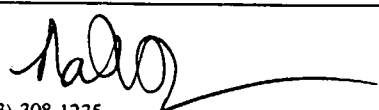
2002 AUG 19 P 12:29

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
P51130			
International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)	
PCT/US01/14578	04 May 2001 (04.05.2001)	05 May 2000 (05.05.2000)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC			
IPC(7): A61K 31/19 and US Cl.: 514/575			
Applicant			
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>0</u> sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand		Date of completion of this report	
21 November 2001 (21.11.2001)		07 March 2002 (07.03.2002)	
Name and mailing address of the IPEA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Jerome Goldberg  Telephone No. (703) 308-1235	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US01/14578

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
 pages 1-15 as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 16 and 17 as originally filed
 pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
 pages NONE as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages NONE as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☒ the description, pages NONE
- ☒ the claims, Nos. NONE
- ☒ the drawings, sheets/fig. NONE

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US01/14578

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>1-3</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>1-3</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-3</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-3 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest applicant's compounds for treating bacterial infections.

Claims 1-3 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), for industrial applicability because other compounds have been employed to treat bacterial infections.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US01/14578

49
43

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/19

US CL : 514/575

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/575

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4,988,733 A (SALMON et al.) 29 January 1991 (29.01.91), see entire document.	1-3
A	WO 87/04152 A1 (THE WELLCOME FOUNDATION LTD.) 16 July 1987 (16.07.87), see entire document.	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Z" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

08 AUGUST 2001

Date of mailing of the international search report

24 OCT 2001

Name and mailing address of the ISA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

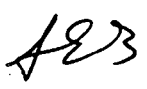
Authorized officer
JEROME D. GOLDBERG

Telephone No. (703) 305-1235

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02100318 00000000
Fecha (AND): 2002-11-05 17:30:41
Folios: 49
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(✓)
- Descripción de la invención.	()	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA (✓)	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: 

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Alvaro Correa Ordoñez
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Oficio N° 06366

ASUNTO:	Radicación N°	02-100318
	Solicitud internacional	PCT/US01/14578
	Fecha inicio fase nacional	05/12/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	330
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 08 AGO. 2003.