

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-097215-00000-0000

Fecha: 2011-08-02 14:37:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 125

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** "FORMA CRISTALINA DEL FOSFATO
DE DIHIDROGENO 2)-3-(4-(2-(2-METILTETRAZOL-
5-IL)PIRIDIN-5-IL)-3-FLUOROFENIL)-5-HIDROXI-
METIL OXAZOLIDIN-2-ONA"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** TRIUS THERAPEUTICS

DOMICILIO CALIFORNIA, EE UU

74. **APODERADO** HUMBERTO RUBIO CANACHO
COD 4134

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 2 DE AGOSTO/2011



No. 11-097215- -00000-0000

Fecha: 2011-08-02 14:37:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 125

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

SOLICITANTE Nombre y **TRIUS THERAPEUTICS**
Dirección: **6310 Nancy Ridge Dr., Suite 101,**
San Diego, California 92121, Estados Unidos de America
Lugar de
Constitución: **California, Estados Unidos de America**

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
(74) Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) Nombre y **1- Katharina REICHENBACHER**
(72) Dirección: **Lachenweg 9,**
CH-4125 Riehen, Suiza
2- Robert J. DUGUID
68 Patterson Drive,
Glenmont, New York 12077, Estados Unidos de America
3- Jacqueline A. SIMSON
57 Riverwalk Way,
Cohoes, New York 12047, Estados Unidos de America
4- Douglas PHILLIPSON
14148 Bahama Cove,
Del Mar, California 92014, Estados Unidos de America

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2010/023122** Fecha **03 DE FEBRERO DE 2010**
Publicación Internacional No. **WO 2010/091131** Fecha **12 DE AGOSTO DE 2010**

TITULO (54) "FORMA CRISTALINA DEL FOSFATO DE DIHIDROGENO R)-3-(4-(2-(2-METILTETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-5-IL)-3-FLUOROFENIL)-5- HIDROXIMETIL OXAZOLIDIN-2-ONA"

Clasificación Internacional (51) _____

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	3 DE FEBRERO DE 2009	61/149,402

Comprobante de pago No.	11-0073395	Fecha:	1 DE AGOSTO DE 2011
	11-0073396		1 DE AGOSTO DE 2011

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: TRIUS THERAPEUTICS
(30) PRIORIDAD: ESTADOUNIDENSE
(31) No. DE SOLICITUD: 61/149,402 (72) INVENTORES: Katharina REICHENBACHER
Robert J. DUGUID
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 3 DE FEBRERO DE 2009 Jacqueline A. SIMSON
Douglas PHILLIPSON
(33) PAÍS: Estados Unidos (74)APODERADO: HUMBERTO RUBIO CAMCHO
de América

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/023122 Fecha 3 DE FEBRERO DE 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/091131 Fecha 12 DE AGOSTO DE 2010

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "FORMA CRISTALINA DEL FOSFATO DE DIHIDROGENO R)-3-(4-(2-(2-METILTETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-5-IL)-3-FLUOROFENIL)-5- HIDROXIMETIL OXAZOLIDIN-2-ONA"

RESUMEN:

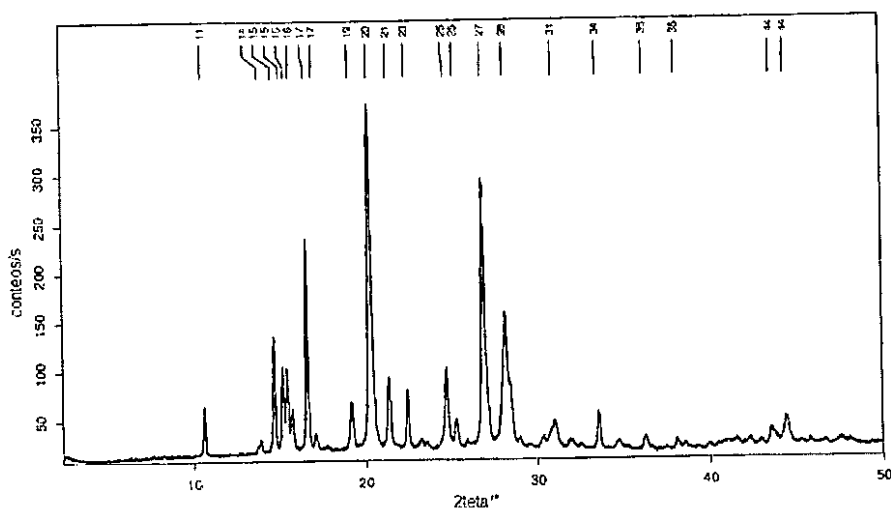
Fosfato de di-hidrógeno cristalino, purificado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona, caracterizado porque tiene una pureza de al menos aproximadamente 96% en peso.

ANEXOS

- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- X Comprobante de pago de la tasa por excedente de Reivindicaciones
- 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
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional. y Opinión Escrita
- 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.
- Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 36.2.b PCT en Fase Nacional.
- 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.
- X 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

(11) Figura característica:

FIGURA 2



(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA

[Handwritten signature]

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de la Judicatura

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0073395
		Bogotá D.C., Agosto 01 de 2011 - 11:06:07

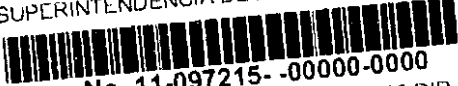
RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO	NI 830.000.228
------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411766014	01/08/2011	4.335.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-097215- -00000-0000
Fecha: 2011-08-02 14:37:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 125

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0073396

Bogotá D.C., Agosto 01 de 2011 - 11:06:07

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411766014	01/08/2011	4.335.000.00

*** Conceptos Pagados ***

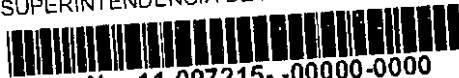
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
17	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	459.000.00
				\$459.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-097215- -00000-0000

Fecha: 2011-08-02 14:37:04 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 125

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 1 de 2011 - 11:06:10

5

(43) International Publication Date
12 August 2010 (12.08.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/091131 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/023122

(22) International Filing Date:
3 February 2010 (03.02.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/149,402 3 February 2009 (03.02.2009) US

(71) Applicants (for all designated States except US): **TRIUS THERAPEUTICS** [US/US]; 6310 Nancy Ridge Dr., Suite 101, San Diego, CA 92121 (US). **REICHENBACHER, Katharina** [DE/CH]; Lachenweg 9, CH-4125 Riehen (CH). **DUGUID, Robert, J.** [US/US]; 68 Patterson Drive, Glenmont, NY 12077 (US). **SIMSON, Jacqueline, A.** [US/US]; 57 Riverwalk Way, Cohoes, NY 12047 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **PHILLIPSON, Douglas** [US/US]; 14148 Bahama Cove, Del Mar, CA 92014 (US).

(74) Agent: **DELANEY, Karoline, A.**; Knobbe, Martens, Olson & Bear, LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA 92614 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

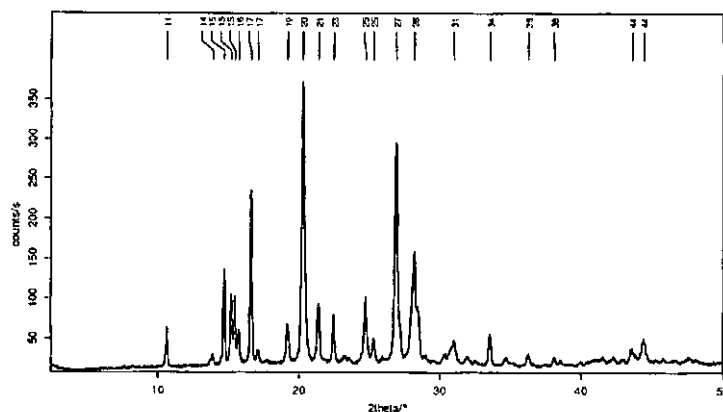
Published:

— with international search report (Art. 21(3))

[Continued on next page]

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF R)-3-(4-(2-(2-METHYLTETRAZOL-5-YL)PYRIDIN-5-YL)-3-FLUOROPHENYL)-5-HYDROXYMETHYL OXAZOLIDIN-2-ONE DIHYDROGEN PHOSPHATE

FIGURE 2



(57) Abstract: A crystalline form of crystalline (1?)-3-(4-(2-(2-methyltetrazol-5-yl)- pyridin-5-yl)-3-fluorophenyl)-5-hydroxymethyl oxazolidin-2-one dihydrogen phosphate, methods of making the crystalline form and pharmaceutical compositions comprising the crystalline form are useful antibiotics. Further, the derivatives of the present invention may exert potent antibacterial activity versus various human and animal pathogens, including Gram-positive bacteria such as Staphylococci, Enterococci and Streptococci, anaerobic microorganisms such as Bacteroides and Clostridia, and acid-resistant microorganisms such as Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium. Accordingly, the compositions comprising the crystalline form may be used in antibiotics.



— *before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of*

amendments (Rule 48.2(h))

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/023122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/14 A61K31/675
ADD. A61P31/04

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)
C07D A61K A61P

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/058886 A1 (DONG A PHARM CO LTD [KR]; RHEE JAE KEOL [KR]; IM WEON BIN [KR]; CHO CH) 30 June 2005 (2005-06-30) page 19, line 17 - page 20, line 15; claims 1,13,16; example 58 & US 2007/155798 A1 (RHEE JAE K [KR] ET AL) 5 July 2007 (2007-07-05) cited in the application ----- -/--	1-27

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *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)
- *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

- *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
- *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
- *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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 July 2010

Date of mailing of the international search report

16/07/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, Jacques

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/023122

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LUCIO VERA-CABRERA ET AL: "In Vitro Activities of DA-7157 and DA-7218 against Mycobacterium tuberculosis and Nocardia brasiliensis" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US LNKD-DOI:10.1128/AAC.00571-06, vol. 50, no. 9, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 3170-3172, XP002577837 ISSN: 0066-4804 the whole document	14-19,21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/023122

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005058886 A1	30-06-2005	AU 2004299413 A1	30-06-2005
		AU 2009200606 A1	05-03-2009
		BR PI0417800 A	10-04-2007
		CA 2549062 A1	30-06-2005
		EP 1699784 A1	13-09-2006
		JP 2007514737 T	07-06-2007
		US 2009192197 A1	30-07-2009
		US 2007155798 A1	05-07-2007

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

To:

see form PCT/ISA/220

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2010/023122

International filing date (day/month/year)
03.02.2010

Priority date (day/month/year)
03.02.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D413/14 A61K31/675
ADD. A61P31/04

Applicant
TRIUS THERAPEUTICS

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Rufet, Jacques

Telephone No. +49 30 25901-332



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/023122

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>22-27</u>
	No: Claims	<u>1-21</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-27</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/023122

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial
applicability; citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2005/058886 A1 (DONG A PHARM CO LTD [KR]; RHEE JAE KEOL [KR]; IM WEON BIN [KR]; CHO CH) 30 June 2005 (2005-06-30) ; & US 2007/155798 A1 (RHEE JAE K [KR] ET AL) 5 July 2007 (2007-07-05) cited in the application
- D2 LUCIO VERA-CABRERA ET AL: "In Vitro Activities of DA-7157 and DA-7218 against *Mycobacterium tuberculosis* and *Nocardia brasiliensis*" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US LNKD- DOI: 10.1128/AAC.00571-06, vol. 50, no. 9, 1 September 2006 (2006-09-01) , pages 3170-3172, XP002577837 ISSN: 0066-4804

1 Claims 20 and 21 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv)/67.1 (iv) PCT.

The patentability can also dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

2 Novelty

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 to 21 is considered to be not novel over the prior art D1 and D2 in the sense of Article 33(2) PCT for the following reasons:

2.1 D1 describes in example 58 the preparation of a crystalline form of R)-3-(4-(2-(2-methyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-fluorophenyl)-5-hydroxymethyl oxazolidin-2-one dihydrogen phosphate (TR-701 FA or compound 72 of D1) as well as its di-sodium salt; see D1, example 58, end of the first step: "*the residue was crystallized and*

filtered thereby to obtain the title compound (59)" and the secondary step "The residue was crystallized with ethanol and ethyl ether to obtain mono-(R)-3-(4-(2-(2-methyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-fluorophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl phosphate (compound 72) 400mg".

Furthermore, the compounds of claims 1 to 8 are not considered to be novel over compounds disclosed in the prior art, even though they have a higher purity than these prior art compounds, since they have been purified using standard techniques.

Purification techniques such as chromatography, distillation or recrystallisation are commonly known, and the disclosure of a low molecular chemical compound is considered to make it available in all levels of purity, unless there is evidence that until now all attempts at purification by conventional techniques have failed. D1 refers also to pharmaceutical compositions containing these compounds for use in an antibiotic; see claim 16 as well as tables 2 and 3. Thus the subject-matter of claims 1 to 21 is considered to be anticipated by D1.

2.2 Document D2, see especially page 1, describes the use of the di-sodium salt of compound TR-701 FA as antibiotic, therefore the subject-matter of claims 14 to 19 and 21 is considered to be anticipated by the technical teaching of D2.

3 It is pointed out that the methods for making the crystalline form of claims 22 to 27 are routine acts for the skilled worker and thus an inventive step cannot be acknowledged for the subject-matter of claims 22 to 27.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The expressions "Purified crystalline" or "crystalline" used in claims 1-9, 11" have no technical meaning. The skilled person on reading these claims alone, would be unable to determine whether a particular polymorph fall within the scope of those claims. These claims are thus unclear.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/ WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

FORMA CRISTALINA DEL FOSFATO DE DIHIDROGENO R)-3-(4-(2-(2-METILTETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-5-IL)-3-FLUOROFENIL)-5-

HIDROXIMETIL OXAZOLIDIN-2-ONA

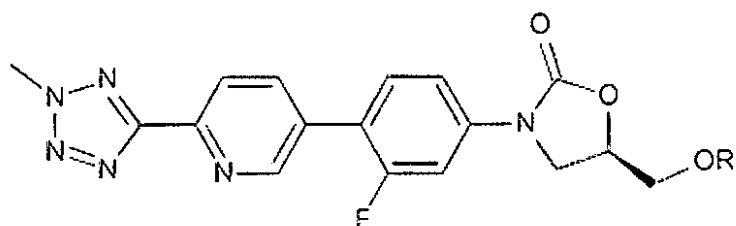
Esta solicitud reclama la prioridad de la solicitud
5 provisional de E.U.A. No. 61/149,402, presentada el 3 de
Febrero de 2009, la cual está incorporada en la presente como
referencia en su totalidad.

Antecedentes de la invención

La presente descripción se refiere a una forma
10 cristalina del fosfato de dihidrógeno (R)-3-(4-(2-(2-
metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-
hidroximetil oxazolidin-2-ona, y métodos para elaborar y usar
la forma cristalina. La forma cristalina puede ser usada como
un compuesto farmacéuticamente activo en composiciones que
15 son útiles para evitar el crecimiento de bacterias o en el
tratamiento de pacientes que sufren de infecciones
bacteriales.

Descripción del arte relacionado

La publicación de patente de E.U.A No. 20070155798, que
20 se incorpora a la presente como referencia en su totalidad,
recientemente describió una serie de oxazolidinonas
potentemente anti-bacteriales incluyendo



5 en donde $R = H$, $PO(OH)_2$, y $PO(ONa)_2$

Aunque está solicitud de patente describe métodos para elaborar compuestos tales como el ácido libre (en donde $R = PO(OH)_2$) y la sal de disodio (en donde $R = PO(ONa)_2$), no existe indicación de que alguno de los compuestos fuera
 10 cristalizado o purificado de forma estable. Además, estos procesos incluyen el uso de reactivos que son altamente corrosivos, tales como ácido tricloroacético, o explosivos, tal como éter etílico, y por no ello no son adecuados para uso comercial. Como se discute a continuación a mayor
 15 detalle, los intentos de cristalizar la sal de disodio por los inventores instantáneos resultaron en una sal cristalina inestable, altamente higroscópica que se volvió amorfa al secar.

No existe una necesidad en el arte de una forma
 20 cristalina no higroscópica, estable del ácido libre (en donde $R = PO(OH)_2$) o una sal del mismo que pueda ser vertida y pesada exactamente para usar en formulaciones farmacéuticas. También, sería ventajoso si la forma cristalina no forma un

número grande de polimorfos, ya que el número de polimorfos inhibe la capacidad de proporcionar reproduciblemente el polimorfo idéntico durante la elaboración. Al hacer una forma cristalina particular que tenga estas propiedades, es un
5 proceso empírico, y un experto en el arte sería incapaz de predecir entre la forma de ácido libre del compuesto farmacéutico o una de las sales correspondientes, lo cual cristalizaría, como mucho, bajo qué condiciones de cristalización. Además, un experto en el arte sería incapaz
10 de predecir qué forma cristalina tendría las propiedades benéficas de estabilidad, vertibilidad, no higroscopicidad y reproducibilidad.

Además, los métodos mejorados para elaborar el ácido libre se describen en la solicitud de patente de E.U.A. No.
15 12/577,089, que está asignada a Trius Therapeutics, Inc., y que se incorpora en la presente como referencia. Las dificultades en filtrar material cristalino y procesar el mismo en formas de dosificación, han surgido debido a que el ácido libre forma partículas finas que retrasan el tiempo de
20 procesamiento. Por ello, también existe una necesidad en el arte por una forma cristalina del compuesto y métodos relacionados que superen estas dificultades de procesamiento.

Además, sería ventajoso tener un compuesto purificado

que sea adecuado para composiciones farmacéuticas

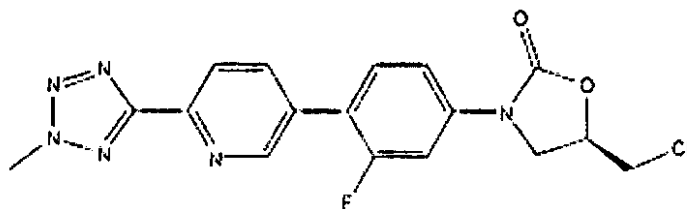
Sumario de la invención

Sorprendentemente, un fosfato de dihidrógeno cristalino (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona **1** (R = PO(OH)₂),
5 fue más estable y no higroscópico que las formas de sal que fueron probadas. Además, a diferencia de las cristalizaciones típicas, en donde las condiciones de cristalización, tales como las condiciones de solvente y temperatura, determinan la
10 forma cristalina particular, la misma forma cristalina de **1** (R = PO(OH)₂) fue producida usando muchas condiciones de solvente y cristalización. Por ello, esta forma cristalina fue muy estable, fue hecha en forma reproducible, e ideal para la producción comercial debido a que redujo las
15 oportunidades que otros polimorfos llegarán a formar impurezas contaminantes durante la producción. Sin embargo, en toda la prueba preliminar, el ácido libre cristalizado como partículas finas, hace difícil la filtración y el procesamiento.

20 Para superar las dificultades en la filtración y procesamiento del fosfato de dihidrógeno cristalino (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona **1** (R = PO(OH)₂), los procesos

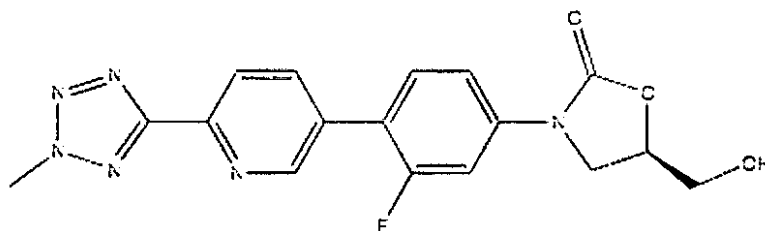
descritos en la presente resultan en un tiempo de filtración significativamente reducido, evita más solventes tóxicos, y facilidad significativamente incrementada para preparar las formas de dosificación tales como comprimidos. Se ha encontrado que implementar diversos procesos puede controlar la distribución del tamaño de partícula del material resultante, lo cual es útil para elaborar la forma cristalina, y para la producción comercial y uso farmacéutico. Sorprendentemente, el proceso para incrementar el tamaño de partícula reduce la cantidad de la impureza de dímero, en comparación al proceso para elaborar el ácido libre descrito en la solicitud de patente de E.U.A. No. 12/577,089. Por ello, también se proporcionan diversos métodos para elaborar y usar la forma cristalina.

Además, al usar los métodos para elaborar el ácido libre descrito en la solicitud de patente de E.U.A. No. 12/577,089, que está asignada al mismo apoderado como en la presente solicitud, y usando los métodos de cristalización descritos en la presente, un ácido libre cristalino que tiene al menos 96% de pureza en peso puede ser formado tal que comprenda un compuesto que tenga la siguiente fórmula:



(de ahora en adelante, "la impureza del cloro"), es decir (R)-5-(clorometil)-3-(3-fluoro-4-(6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenil)oxazolidin-2-ona en una cantidad menor que 1%.

5 Igualmente, al usar los métodos para elaborar el ácido libre descrito en la solicitud de patente de E.U.A. No. 12/577,089, que está asignada al mismo apoderado como la presente solicitud, y usando los métodos de cristalización descritos en la presente, un ácido libre cristalino que tiene
10 al menos 96% de pureza en peso puede formarse tal que comprenda un compuesto que tenga la siguiente fórmula:



15

(de ahora en adelante "TR-700"), es decir, 5R)-3-{3-Fluoro-4-[6-(2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-piridin-3-il]-fenil}-5-hidroximetil-1,3-oxazolidin-2-ona, en una cantidad menor que 1%.

20 El ácido libre cristalino puede tener uno o más de los atributos descritos en la presente.

En algunos aspectos, un fosfato de dihidrógeno cristalino, purificado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-

il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona, es decir, el ácido libre, tiene una pureza de al menos aproximadamente 96% en peso. En algunas modalidades, el ácido libre cristalino tienen un diámetro de volumen medio de al
5 menos aproximadamente 1.0 µm.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende el ácido libre o una sal del mismo y al menos una portadora farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente.

10 En algunas modalidades, un método para tratar una infección bacterial comprende administrar una cantidad efectiva del ácido libre cristalino, o una sal del mismo a un sujeto que lo requiere. Los métodos también pueden incluir, comprender el tratamiento de una infección bacterial que
15 comprende administrar el ácido libre, composición farmacéutica del mismo o una sal a un sujeto que la requiere.

En algunos aspectos, los procesos para elaborar el ácido libre comprenden secar el fosfato de dihidrógeno cristalizado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-
20 fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona, o una composición farmacéutica que comprenda la sal del mismo.

Estas y otras modalidades se describen con mayor detalle a continuación.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el espectro FT-Raman del **1** (R = PO(OH)₂) cristalino.

La figura 2 muestra el patrón en polvo por rayos X del **1**
5 (R = PO(OH)₂) cristalino.

La figura 3 muestra el termograma por calorimetría diferencial de barrido (DSC) del **1** (R = PO(OH)₂) cristalino.

La figura 4 muestra el espectro ¹H NMR del **1** (R = PO(OH)₂).

10 La figura 5 describe el diagrama TG-FTIR del **1** (R = PO(OH)₂) cristalino.

La figura 6 es un diagrama que muestra el comportamiento de sorción de vapor dinámica (DVS) del **1** (R = PO(OH)₂) cristalino.

15 La figura 7 es un esquema de un proceso de elaboración para el **1** (R = PO(OH)₂) (TR-701 FA) en una forma de dosificación en comprimidos.

La figura 8 es un esquema de un proceso de elaboración para **1** (R = PO(OH)₂) (TR-701 FA) Solución Compuesta para la
20 Liofilización.

La figura 9 es un esquema de un proceso de elaboración para el **1** (R = PO(OH)₂) (TR-701 FA) para Inyección, 200 mg/vial: filtración estéril, rellenado y liofilización.

La figura 10 es una distribución representativa del tamaño de partícula del ácido libre cristalino sin relación a controlar la distribución de tamaño de partícula como también se describe en la presente.

5 La figura 11 es una distribución representativa del tamaño de partícula del ácido libre cristalino hecha, usando procesos de laboratorio para controlar el tamaño de partícula descrito en la presente.

10 La figura 12 es una distribución representativa del tamaño de partícula del ácido libre cristalino hecha, usando procesos de elaboración de incremento progresivo para controlar el tamaño de partícula descrito en la presente.

Descripción detallada de la invención

El fosfato de dihidrógeno (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-
15 5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-
2-ona **1** ($R = PO(OH)_2$), que algunas veces es referido en la presente como el "ácido libre" o "TR-701 FA" y muchas sales del mismo fueron preparadas bajo diversas condiciones de cristalización para determinar cuál de los materiales
20 formaría el compuesto cristalino más estable y menos higroscópico. El proceso empírico para elaborar formas cristalinas del ácido libre y sales del mismo resultó en la selección de un ácido libre cristalino que, además de

estabilidad superior y no higroscopicidad, fue hecho en forma reproducible bajo diversas condiciones de cristalización, que subsecuentemente fue purificado y secado.

Específicamente, muchas de las sales que fueron
5 evaluadas fueron difíciles de preparar en una forma cristalina o de lo contrario fueron inestables, tal como en una forma purificada o seca. Por ejemplo, con respecto a la sal monosódica, la formación de un hidrato estable no fue detectada. También, el material contenido sobre 10% en peso
10 de agua y por ello, el material fue muy higroscópico, y por ello no adecuado para el uso deseado.

Un hidrato cristalino de sal disódica se formó, pero fue inestable y su contenido fue de 19.6% en peso de agua. La sal disódica, no obstante, fue muy soluble. El secado del hidrato
15 resulto en muestras amorfas. El contenido de agua de una muestra amorfa fue aproximadamente 6.2% en peso.

Un material sólido cristalino no fue aislado para un di-potasio.

Una sal hemi-calcio fue preparada como un cristal, sin
20 embargo, fue higroscópicamente inadecuada.

Un material cristalino de sal hemi-magnesio fue formada y pareció contener diversos hidratos de una sal, y por ello, la presencia de diversos polimorfos la presentaría menos

deseable para usarse en una formulación. En un experimento, una sal de magnesio tuvo un punto de fusión de 152.8°C, lo cual en este caso indicó que este material fue menos estable en comparación al ácido libre.

5 Los cristales formados de ácido libre, que fueron no higroscópicos a la filtración y secado, que mostraron una solubilidad acuosa de 0.1 mg/ml (pH = 3.2 de la solución saturada). El punto de fusión del material cristalino fue de aproximadamente 255-258°C, y por ello fue muy estable a una
10 temperatura relativamente alta.

 Generalmente, las condiciones de cristalización comúnmente son críticas para formar un polimorfo particular: sin embargo, sorprendentemente, el mismo polimorfo de ácido libre fue formado bajo todas las diversas condiciones en las
15 que se formó el ácido libre cristalino.

 En algunas modalidades, el material cristalino es no higroscópico, así que no absorbe y retiene fácilmente agua de la atmósfera. En algunas modalidades, el material "no higroscópico" tiene un contenido de agua menor que
20 aproximadamente 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, ó 0.1% de agua en peso.

 Por ventaja, el ácido libre puede ser usado para hacer tanto una formulación sólida como una formulación intravenosa

(IV). Durante la evaluación, se encontró que la sal disódica, aunque inadecuada para composiciones sólidas tales como comprimidos, fue muy soluble y por ello adecuada para formulaciones IV. Por ello, en otra modalidad, un polvo
5 liofilizado estéril para inyecciones se produce al formar una sal disódica *in situ* con hidróxido de sodio y liofilizar la solución resultante. La sal disódica es altamente soluble y por ello es ventajoso reconstituir en agua estéril para producir una solución. En algunas modalidades, la solución
10 resultante puede ser agregada a una bolsa intravenosa. La bolsa puede contener una solución isotónica como un 0.9% de cloruro de sodio ó 5% de dextrosa.

En algunas modalidades, la solución de sal, tal como una sal disódica o monosódica, puede ser liofilizada al congelar
15 la solución en un liofilizador a aproximadamente -50 a -30°C a aproximadamente 0.1 a 1 grado/minuto y mantenerla por aproximadamente 200-700 minutos en cuyo punto, la cámara en el liofilizador es evacuada a aproximadamente 0.0266 - 0.0333 Kpa (200-250 mTorr) y la temperatura es aumentada de
20 aproximadamente -30 a aproximadamente -10°C a aproximadamente 0.5 a aproximadamente 3 grados/minuto. El producto es mantenido a -30 a aproximadamente -10°C por aproximadamente 1000-2500 minutos y enseguida la temperatura es aumentada a

aproximadamente 21-35°C a aproximadamente 0.1 a 1 grado/minuto y mantenida por 1000-2500 minutos para brindar el producto terminado.

En modalidades de algunos métodos de preparación, el
 5 fosfato de dihidrógeno (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de ácido libre **1** (R = PO(OH)₂) cristalino puede prepararse mediante la acidificación de una solución acuosa de la sal correspondiente, tal como la sal disódica **1** (R =
 10 PO(ONa)₂).

Cualquier sal del ácido libre **1** (R = PO(OH)₂) puede usarse para generar el ácido libre mediante acidificación. En algunas modalidades, la sal es un metal alcalino o un metal de tierra alcalina. En otras modalidades, la sal es una sal
 15 de metal alcalino, tal como una sal disódica de **1** (R = PO(OH)₂).

Se encontró que la alternativa del ácido no es crítica. Cualquier ácido que sea lo suficientemente ácido para agregar protones a la sal disódica de fosfato **1** (R = PO(ONa)₂), u
 20 otra sal, se puede usar para producir el ácido libre **1** (R = PO(OH)₂). En algunas modalidades, el ácido es HCl, HBr, o H₂SO₄.

Después de disolver la sal del fosfato de dihidrógeno de

(R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona, y después, acidificar la solución de sal para formar cristales, los cristales pueden ser filtrados a partir del sobrenadante. En 5 algunas modalidades, los cristales húmedos fueron secados, por ejemplo, usando un vacío o liofilización de los cristales.

En algunas modalidades, cristalino se refiere a material uniformemente cristalino del fosfato de hidrógeno cristalino 10 (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona, como cristales sustancialmente puros.

Los términos, "aproximadamente", "alrededor" y "sustancialmente" usados en la presente representan una 15 cantidad cercana a la cantidad mencionada que aún efectúa la función deseada o logra el resultado deseado. Por ejemplo, los términos "aproximadamente", "alrededor" y "sustancialmente" pueden referirse a una cantidad que está dentro de menos que 10%, dentro de menos que 5%, dentro de 20 menos que 1% dentro de menos que 0.1%, y dentro de menos que 0.01% de la cantidad mencionada.

Por ejemplo, en la industria farmacéutica, es práctica normal proporcionar materiales sustancialmente puros cuando

se formulan composiciones farmacéuticas. Por ello, en algunas modalidades, "sustancialmente puro(s)" se refiere a la cantidad de pureza requerida para formular medicamentos, que puedan incluir, por ejemplo, una pequeña cantidad de material amorfo u otro material, en donde el material aún puede lograr suficiente pureza, carecer de higroscopicidad, y pureza adecuada para uso farmacéutico. En algunas modalidades, el ácido libre cristalino que es sustancialmente puro contiene al menos 96% de ácido libre cristalino en peso, como por ejemplo al menos aproximadamente 96.1%, 96.2%, 96.3%, 96.4%, 96.5%, 96.6%, 96.7%, 96.8%, 96.9%, 97%, 97.1%, 97.2%, 97.3%, 97.4%, 97.5%, 97.6%, 97.7%, 97.8%, 97.9%, 98%, 98.1%, 98.2%, 98.3%, 98.4%, 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% ó 100% de ácido libre cristalino en peso. En algunas modalidades, la sal di o monosódica en las formulaciones descritas en la presente tienen al menos aproximadamente 96.1%, 96.2%, 96.3%, 96.4%, 96.5%, 96.6%, 96.7%, 96.8%, 96.9%, 97%, 97.1%, 97.2%, 97.3%, 97.4%, 97.5%, 97.6%, 97.7%, 97.8%, 97.9%, 98%, 98.1%, 98.2%, 98.3%, 98.4%, 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% ó 100% de sal cristalina en peso. En la formulación de medicamentos, es útil proporcionar un fosfato de dihidrógeno

cristalino sólido, no pegajoso (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona que pueda ser vertido y pesado en forma exacta para usar en, por ejemplo, comprimidos y cápsulas. Por ello, en algunas modalidades, el material cristalino está en una forma vertible, tal que las partículas no se adhieran entre sí de forma fuerte o el recipiente en el cual está contenido, tal que sea capaz de fluir uniforme y fácilmente desde un recipiente.

10 La preparación del fosfato de dihidrógeno (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de ácido libre **1** ($R = PO(OH)_2$), y de su sal disódica **1** ($R = PO(ONa)_2$) se describe en la publicación de patente de E.U.A No. 2007/0155798 y en la
15 solicitud de patente de E.U.A No. 12/577,089, la última asignada al mismo apoderado como en la presente solicitud.

En las modalidades de algunos métodos de preparación, el fosfato de dihidrógeno (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de ácido libre cristalino **1** ($R = PO(OH)_2$) puede prepararse mediante la acidificación de una solución acuosa de la sal correspondiente, tal como la sal disódica **1** ($R = PO(ONa)_2$).

Cualquier sal del ácido libre **1** ($R = PO(OH)_2$) puede usarse para regenerar el ácido libre mediante acidificación. En algunas modalidades, la sal es un metal alcalino o un metal de tierra alcalina. En otras modalidades, la sal es una
5 sal metálica alcalina, tal como una sal disódica **1** ($R = PO(OH)_2$).

En modalidades adicionales de algunos métodos de preparación, el ácido libre por sí mismo puede ser usado para preparar la forma cristalina mediante disolución en un
10 solvente de disolución, tal como un solvente aprótico dipolar, por ejemplo sulfóxido de dimetilo (DMSO) o 1-metil-2-pirrolidona (NMP) seguido por la adicción de un solvente inductor de cristalización tal como etanol, acetona, acetronitrilo, dioxano, heptanos, isopropanol, metanol,
15 tetrahidrofurano, tolueno, agua, diclorometano, metilisobutilcetona y acetato de etilo. En algunas modalidades, la disolución y los solventes inductores de cristalización pueden ser cualquiera de un solvente puro o una mezcla de solventes puros, y puede estar en cualquiera de
20 la forma de un líquido, vapor, o una segunda capa. En algunas modalidades de los últimos dos casos, el solvente inductor de cristalización puede usarse de acuerdo al método de difusión de vapor de crecimiento de cristales, o al método de

recubrimiento de solvente, ambos bien conocidos para los expertos en el arte.

En otras modalidades de algunos métodos de preparación, el ácido libre puede ser disuelto en al menos un solvente
5 aprótico dipolar tal como DMSO o NMP a una temperatura elevada, y ácido libre **1** ($R = PO(OH)_2$) cristalino obtenido al enfriar la solución resultante, de acuerdo a los métodos bien conocidos por los expertos en el arte. El solvente puede ser puro, o por sí mismo una mezcla de solventes puros.

10 En la formulación de medicamentos, es útil proporcionar un compuesto cristalino sólido que pueda ser fácilmente formado en formas de dosificación, por ejemplo, comprimidos. Además, es útil acortar el tiempo necesario para elaborar un compuesto. Para direccionar estas necesidades, en algunas
15 modalidades, un método de elaboración del **1** ($R = PO(OH)_2$) cristalino que resulta en el tamaño de partícula incrementada se describe, que reduce significativamente el tiempo de filtración provocado por partículas finas que reducen la etapa de filtración. En otras modalidades, el **1** ($R = PO(OH)_2$)
20 cristalino tiene una distribución particular de tamaño de partícula, por ejemplo, que resulte directamente del método sin basarse en un cribado del material, solamente para obtener la distribución de tamaño de partícula.

Para este fin, en algunas modalidades, el tamaño de partícula más grande resultante del 1 ($R = PO(OH)_2$) cristalino puede estar hecho mediante un procedimiento de precipitación a alta temperatura. Además, en las modalidades

5 en donde se usa un ácido para formar el ácido libre a partir de la sal, se encontró que el incremento de la relación en la cual se agregó la mezcla de reacción al ácido afecta el tamaño de partícula y hace las partículas más grandes. Por ello, en algunas modalidades, la mezcla de reacción puede ser

10 puesta en contacto con la solución ácida tan rápido como sea posible, de tal modo que exista contacto esencialmente inmediato con la solución ácida. En los métodos convencionales, la mezcla de reacción hizo contacto con la solución ácida más lentamente, debido a que la solución ácida

15 fue agregada a la mezcla de reacción y por ello la mezcla de reacción puede contactar la solución ácida hasta algún tiempo después de la adición de la solución ácida, provocando un tamaño de partícula mucho más chico. Se encontró que revierte la etapa, que está, agregando la mezcla de reacción a la

20 solución ácida, permitirá la mezcla de reacción para efectivamente poner en contacto de forma inmediata el ácido sobre el trayecto para introducir la mezcla de reacción a la solución ácida, lo cual resulta en un material de tamaño de

partícula más grande. Por ello, en algunas modalidades, el contacto inmediato se hace al agregar la mezcla de reacción a la solución ácida. La mezcla de reacción puede ser bombeada en la solución ácida con el tiempo, por ejemplo, en unas 5 pocas horas, como de 1-4 horas.

En algunas modalidades, una solución que contiene THF o etanol acuoso de TR-701FA puede ser preparada al agregar una solución de bicarbonato de sodio, por ejemplo, un 2-10% de solución en peso, tal como un 5% de solución. En algunas 10 modalidades, la solución puede ser agregada a una solución ácida acuosa y etanol o THF para formar el ácido libre. En algunas modalidades, desde aproximadamente 0.5-10, aproximadamente de 1.5-3.0, o aproximadamente 2.2 equivalentes de 1 M de HCl pueden usarse. Además, en algunas 15 modalidades, se pueden usar aproximadamente de 1-10 volúmenes, aproximadamente de 2-6 volúmenes, o aproximadamente de 4 volúmenes de etanol. El THF también puede ser usado. En algunas modalidades, la solución incluye el ácido clorhídrico y el etanol puede ser mantenido a 20 aproximadamente 40-100°C, aproximadamente 60-70°C, o aproximadamente 65 a 70°C. El ácido y alcohol pueden ajustarse. El TR-701FA cristalizado durante está adición con una cantidad reducida de finos en el producto en comparación

a los métodos descritos anteriormente.

En algunas modalidades, el etanol o THF evita que el ácido libre se gelifique durante el proceso.

La distribución de tamaño de partícula normal se mide usando un analizador de tamaño de partícula por difracción de láser, a saber, un Malvern Mastersizer. D10 (μm) representa el diámetro por debajo del cual yace 10% del volumen de partícula total. D50 (μm) es el diámetro de volumen medio. D90 (μm) es el diámetro por debajo del cual yace 90% del volumen de partícula total.

En algunas modalidades, cuando el tamaño de partícula no es controlado, 10% del volumen de partícula total puede tener un diámetro menor que aproximadamente 0.28 μm , el diámetro de volumen medio puede ser aproximadamente 0.79 μm , y 90% del volumen de partícula total puede tener un diámetro menor que aproximadamente 0.44 μm . Al controlar (incrementar) el tamaño de partícula usando los métodos descritos en la presente, las partículas son significativamente más grandes en conjunto.

En algunas modalidades, cuando el tamaño de partícula es controlado usando los métodos descritos en la presente para incrementar el tamaño de partícula, 10% del volumen de partícula total puede tener un diámetro promedio de al menos aproximadamente 0.5 μm , y/o el diámetro de volumen medio

puede ser al menos aproximadamente 1.0 μm , y/o 90% del volumen de partícula total puede tener un diámetro promedio de al menos aproximadamente 45 μm . En algunas modalidades, cuando el tamaño de partícula es controlado (para incrementar el tamaño de partícula), 10% del volumen de partícula total puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 0.5-10 μm , tal como aproximadamente 1-5 μm . Por ejemplo, cuando el tamaño de partícula es controlado (para incrementar el tamaño de partícula), 10% del volumen de partícula total puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, ó 10.0 μm

En algunas modalidades, cuando el tamaño de partícula es controlado (para incrementar el tamaño de partícula), el diámetro de volumen medio puede ser mayor que aproximadamente 1.0 μm , y tiene un diámetro de volumen medio promedio de aproximadamente 1-44 μm , aproximadamente 1-40 μm ,

aproximadamente 10-35 μm , aproximadamente 20-30 μm , o aproximadamente 25-29 μm , como por ejemplo 27 μm . En algunas modalidades, cuando el tamaño de partícula es controlado para incrementar el tamaño de partícula, el diámetro de volumen medio promedio puede ser aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, ó 44 μm . Por ejemplo, el volumen de diámetro medio promedio puede ser aproximadamente 25, 25.1, 25.2, 25.3, 25.4, 25.5, 25.6, 25.7, 25.8, 25.9, 26, 26.1, 26.2, 26.3, 26.4, 26.5, 26.6, 26.7, 26.8, 26.9, 27, 27.1, 27.2, 27.3, 27.4, 27.5, 27.6, 27.7, 27.8, 27.9, 28, 28.1, 28.2, 28.3, 28.4, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, ó 29 μm .

En algunas modalidades, cuando el tamaño de partícula es controlado (para incrementar el tamaño de partícula), 90% del volumen de partícula total puede tener un diámetro promedio de al menos aproximadamente 45 μm , tal como aproximadamente 45-100, aproximadamente 45-80, aproximadamente 55-75, o aproximadamente 64-68, como aproximadamente 66. En algunas modalidades, cuando el tamaño de partícula es controlado, 90% del volumen de partícula total puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67,

68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ó 100 μm . Por ejemplo, 90% del volumen de partícula total puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 64, 5 64.1, 64.2, 64.3, 64.4, 64.5, 64.6, 64.7, 64.8, 64.9, 65, 65.1, 65.2, 65.3, 65.4, 65.5, 65.6, 65.7, 65.8, 65.9, 66, 66.1, 66.2, 66.3, 66.4, 66.5, 66.6, 66.7, 66.8, 66.9, 67, 67.1, 67.2, 67.3, 67.4, 67.5, 67.6, 67.7, 67.8, 67.9, ó 68 μm .

10 El ácido libre **1** ($\text{R} = \text{PO}(\text{OH})_2$) cristalino puede caracterizarse en tener el FT-Raman, por ejemplo como se muestra en la figura 1, y la difracción de polvo por rayos X, por ejemplo, como se muestra en la figura 2, con los datos numéricos correspondientes, por ejemplo, como se muestra en 15 la tabla 1 y 2, respectivamente. La figura 3, 4, 5 y 6 muestra los ejemplos del termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC), espectro de solución ^1H NRM, el diagrama TG-FTIR, y el comportamiento de sorción de vapor dinámica (DVS) del **1** ($\text{R} = \text{PO}(\text{OH})_2$) cristalino, 20 respectivamente.

Tabla 1 datos espectroscópicos FT-Raman para ácido libre 1 ($\text{R} = \text{PO}(\text{OH})_2$) cristalino

5

10

Número de onda (cm-1)	Intensidad absoluta
1612.9	2.57
1579.0	0.38
1521.3	0.25
1455.8	0.26
1404.9	0.39
1324.4	0.82
1274.7	0.24
1149.9	0.17
1018.3	0.22

Tabla 2 Datos de difracción del patrón de polvo por rayos X para ácido libre 1 (R = PO(OH)₂) cristalino

20

Ángulo 2 Teta/°	Intensidad/%
10.6	17
13.7	6
13.9	8
14.7	38
15.2	28
15.4	28
15.7	16

5

10

15

20

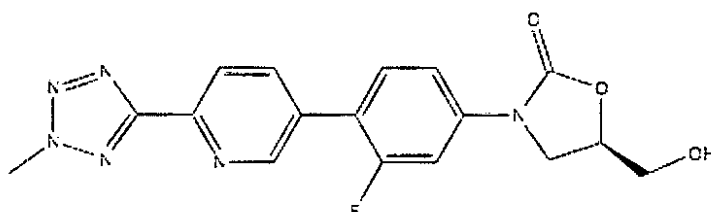
16.6	65
17.1	10
19.2	19
20.3	100
21.4	25
22.4	23
23.2	8
23.6	7
24.7	29
25.3	14
25.9	8
26.8	82
28.2	44
28.4	24
29.0	8
30.3	8
30.8	11
31.0	13
31.9	8
33.5	17
34.7	7

En algunas modalidades, los picos distinguibles para el ácido libre cristalino comprenden los siguientes picos: 14.7°, 15.2°, 16.6°, 20.3°, 26.8° y 28.2°.

En otras modalidades, los picos distinguibles para el
5 ácido libre cristalino comprenden los siguientes picos: 10.6°, 13.9°, 14.7°, 15.2°, 16.6°, 20.3°, 26.8° y 28.2°.

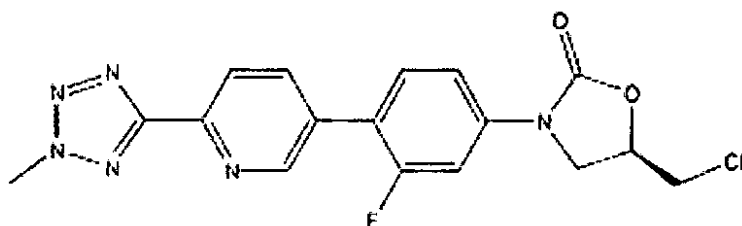
En algunas modalidades, el ácido libre cristalino comprende impurezas que están presentes en menos de 1% del ácido libre cristalino, purificado. Estas impurezas incluyen

10



es decir, 5R)-3-{3-Fluoro-4-[6-(2-metil-2H-1,2,3,4-
15 tetrazol-5-il)-piridin-3-il]-fenil}-5-hidroximetil-1,3-oxazolidin-2-ona ("TR-700") y/o

20



es decir, (R)-5-(clorometil)-3-(3-fluoro-4-(6-(2-metil-
2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenil)oxazolidin-2-ona
("impureza de cloro").

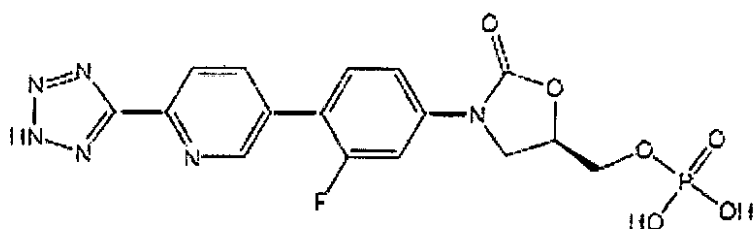
Del material producido convencionalmente con impurezas que fueron identificadas usando HPLC en el ejemplo 15, estaba presente al menos 2% en peso de la impureza de cloro. En el ácido libre cristalino, purificado hecho, usando el método
5 para elaborar el ácido libre descrito en la solicitud de patente de E.U.A No. 12/577,089, que está asignado al mismo propietario como en la presente solicitud, y los métodos de cristalización descritos en la presente, la impureza de cloro estaba presente en menos de aproximadamente 1% en peso, tal
10 como menos que aproximadamente 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% ó 0.1% en peso del ácido libre cristalino. En algunas modalidades, la impureza de cloro puede ser reducida a mucho menos que 0.1% en peso, como, menos que aproximadamente 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%,
15 0.03%, 0.02% ó 0.01% en peso del ácido libre cristalino. En algunas modalidades, el ácido libre cristalino, purificado, está sustancialmente libre de impureza de cloro.

Del material producido convencionalmente con impurezas que fueron identificadas usando HPLC en el ejemplo 15, estuvo
20 presente al menos aproximadamente 1% en peso de impureza TR-700. En el ácido libre cristalino, purificado hecho, usando el método para elaborar el ácido libre descrito en la solicitud de patente de E.U.A No. 12/577,089, que está

asignada al mismo apoderado como en la presente solicitud, y los métodos de cristalización descritos en la presente, la impureza TR-700 estaba presente en menos de aproximadamente 1% en peso. En algunas modalidades, el ácido libre cristalino
 5 contiene menos que aproximadamente 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, ó 0.1% en peso de la impureza TR-700. En algunas modalidades, el ácido libre cristalino está sustancialmente libre de la impureza TR-700.

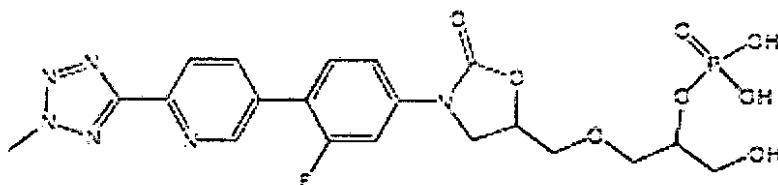
Además, el ácido libre cristalino, purificado hecho,
 10 usando el método para elaborar el ácido libre descrito en la solicitud de patente de E.U.A. No. 12/577,089, que está asignado al mismo apoderado como en la presente solicitud, y los métodos de cristalización descritos en la presente, también pueden ser distinguidos a partir del ácido libre
 15 cristalino producido convencionalmente mediante la presencia de los siguientes compuestos. Por ejemplo, las siguientes impurezas no fueron encontradas en una muestra de ácido libre cristalino producido convencionalmente como se muestra en el Ejemplo 15:

20

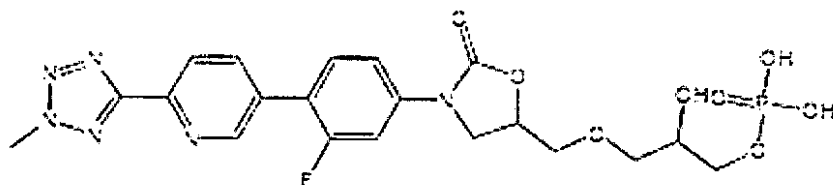


(de ahora en adelante "des-metil TR-701"), es decir, dihidrógeno ((5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-3-piridinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolan-5-il)metil fosfato;

5

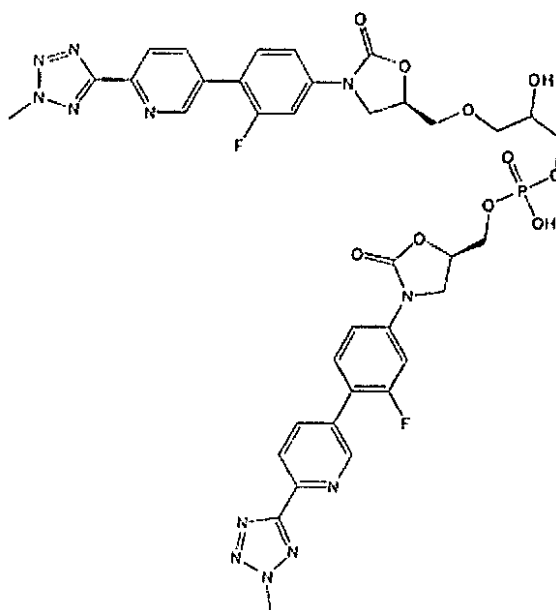


10

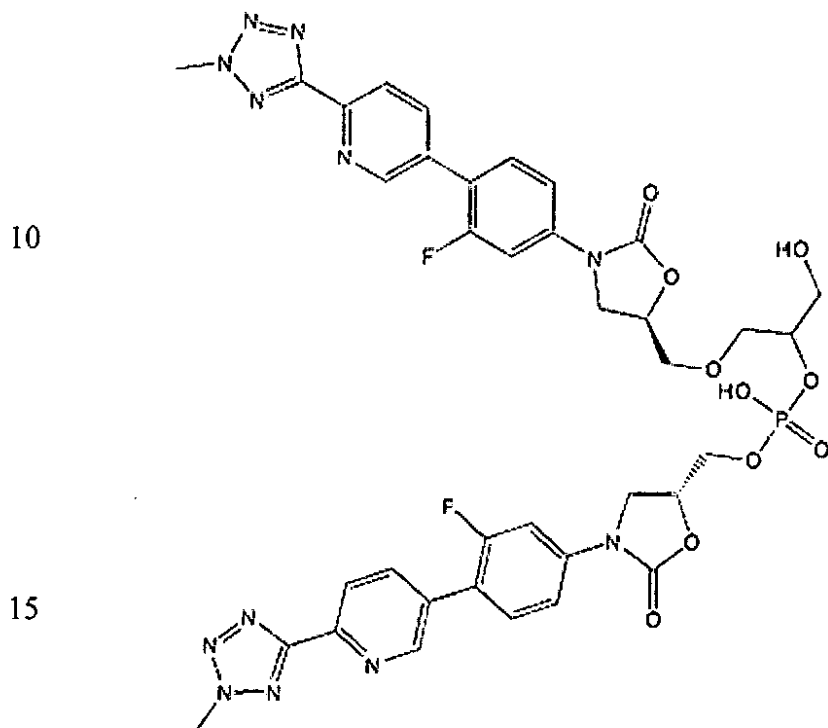


(de ahora en adelante "impureza sobrealquilada-fosforilada"), es decir, fosfato de dihidrógeno 51-((3-(3-fluoro-4-(6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenil)-2-oxooxazolidin-5-il)metoxi)-3-hidroxiopropan-2-il y, fosfato de dihidrógeno 3-((3-(3-fluoro-4-(6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenil)-2-oxooxazolidin-5-il)metoxi)-2-hidroxiopropil;

20



(de ahora en adelante "uno del di éster OA-700 mezclado"), es decir, fosfato de dihidrógeno 3-[[(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metoxi}-2-hidroxipropil [(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil; y/o



(de ahora en adelante "otro del di éster OA-700 mezclado"), es decir, fosfato de dihidrógeno 2-[[(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metoxi}-1-hidroxietil [(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil.

Los expertos en el arte apreciarán que también se pueden producir fácilmente diversas variantes isotópicamente sustituidas (a través de por ejemplo la sustitución de deuterio para hidrógeno, ^{13}C para carbono, ^{15}N para nitrógeno, 5 o ^{32}P para fósforo). Todas esas variantes están contempladas dentro del alcance de esta descripción.

En diversas modalidades, el ácido libre cristalizado, purificado, descrito en la presente puede usarse sólo, en combinación con otros compuestos descritos en la presente, o 10 en combinación con uno o más de otros agentes activos en las áreas terapéuticas descritas en la presente.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más agentes superficiales activos fisiológicamente aceptables, portadoras 15 adicionales, diluyentes, excipientes, agentes de suavizado, agentes de suspensión, sustancias de formación de película, y asistentes de recubrimiento, o una combinación de los mismos; y una composición descrita en la presente. Los portadores adicionales aceptables o diluyentes para uso terapéutico son 20 bien conocidos en el arte farmacéutico, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceuticals Sciences, 18^a Edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. Los

conservadores, estabilizadores, tintes, edulcolorantes, fragancias, agentes saborizantes, y similares pueden ser provistos en la composición farmacéutica. Por ejemplo, se pueden agregar benzoato de sodio, ácido ascórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzóico como conservadores. Además, se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión. En diversas modalidades se pueden usar alcoholes, ésteres, alcoholes alifáticos sulfatados, y similares, como agentes superficiales activos; se pueden usar sacarosa, glucosa, lactosa, almidón, celulosa microcristalina, celulosa cristalizada, manitol, silicato anhidro ligero, aluminato de magnesio, aluminato de metasilicato magnesio, silicato de aluminato sintético, carbonato de calcio, carbonato ácido de sodio, fosfato de hidrógeno de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, y similares, como excipientes; se pueden usar estearato de magnesio, talco, aceite endurecido y similares como agentes suavizantes; se pueden usar aceite de coco, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, soja, como agentes de suspensión o lubricantes; se pueden usar acetofthalato de celulosa como un derivado de un carbohidrato, tal como celulosa o azúcar, o copolímero de metilacetatometacrilato como un derivado de polivinil, como agentes de suspensión; y se pueden usar plastificantes tales

como ésterftalatos y similares, como agentes de suspensión.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en la presente con otros componentes químicos, tales como diluyentes o portadoras 5 adicionales. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen múltiples técnicas de administración de una composición farmacéutica en el arte, incluyendo, pero no limitado a, administración oral, por inyección, aerosol, parenteral, y 10 tópica. Las composiciones farmacéuticas también pueden obtenerse al reaccionar el ácido libre con bases orgánicas o inorgánicas, tales como hidróxido de sodio o hidróxido de magnesio. En algunas modalidades, son proporcionadas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en 15 la presente (por ejemplo, hechos *in situ* durante la elaboración de una formulación intravenosa). En algunas modalidades, se usa hidróxido de sodio para preparar un polvo liofilizado para la formulación que comprende una sal del ácido libre, que se produce *in situ*.

20 El término "portadora" se refiere a un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos.

El término "diluyente" se refiere a compuestos químicos

diluidos en agua que disolverán la composición de interés, así como estabilizarán la forma biológicamente activa del compuesto. Las sales disueltas en soluciones tamponadas son usadas en el arte. Una solución tamponada comúnmente usada es
5 la solución salina de tampón fosfato debido a que imita las condiciones salinas en la sangre de un humano. Debido a que las sales de tampón pueden controlar el pH de una solución a concentraciones bajas, un diluyente tamponado raramente modifica la actividad biológica de un compuesto. Como se usa
10 en la presente, un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte que se agrega a una composición para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de enlace, lubricación, capacidad de desintegración, etc., a la composición. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

15 El término "fisiológicamente aceptable" se refiere a un portador o diluyente que no abroga la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

Los compuestos farmacéuticos descritos en la presente se pueden administrar a un paciente humano *per se*, o en
20 composiciones farmacéuticas en donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en multi-terapia, o portadores o excipientes adecuados. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la solicitud instantánea

pueden encontrarse en "Remington's Pharmaceuticals Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición, 1990.

Las rutas adecuadas de administración pueden, por ejemplo, incluir administración oral, rectal, transmucosa, 5 tópica, o intestinal; entrega parenteral, incluyendo, intramuscular, subcutánea, intravenosa, inyecciones intramedulares, así como intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal, o inyecciones intraoculares. El compuesto también puede ser administrado en 10 formas de dosificación de liberación controlada o sostenida, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte), y similares, para administración pulsada prolongada y/o por tiempos en una relación predeterminada.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser elaboradas de una forma que por sí misma es conocida, por ejemplo, por medio de mezclado convencional, disolución, granulación, elaboración de grageas, pulverización, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o 20 procesos de formación de comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas en cualquier forma convencional usando una o más portadoras fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y

auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden ser usadas farmacéuticamente. La formulación adecuada es dependiente de la ruta de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, diluyentes, portadores y excipientes bien conocidos, pueden usarse adecuadamente y como se entiende en el arte; *por ejemplo*, en Remington's Pharmaceutical Sciences, mencionado con anterioridad.

Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de inyectar, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, clorhidrato de cisteína, y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener mínimas cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes de tampón de pH, y similares. Los tampones fisiológicamente compatibles incluyen, pero no se limitan a, solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón fisiológicamente salino. Si se desea, se pueden usar preparaciones mejoradoras de absorción.

Para administración transmucosa, se pueden usar

penetrantes adecuados para que la barrera sea penetrada, en la formulación.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral, *por ejemplo*, mediante inyección en bolo o 5 infusión continua, incluyendo soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, se pueden preparar las suspensiones de los compuestos activos como suspensiones adecuadas en inyección aceitosa. Las suspensiones en inyección acuosa pueden contener 10 sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrana. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que incrementa la solubilidad de los compuestos que permiten la preparación de 15 soluciones altamente concentradas. Las formulaciones para inyección pueden estar presentes en forma de dosificación unitaria, *por ejemplo*, en ampollas o en contenedores multi-dosis, con un conservador agregado. Las composiciones pueden tomar esas formas como suspensiones, soluciones o emulsiones 20 en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes formulatorios, tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la

constitución con un vehículo adecuado, *por ejemplo*, agua estéril libre de pirógeno, antes de usar.

Para administración oral, la composición puede ser formulada fácilmente al combinar las composiciones de interés
5 con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidas en el arte. Esas portadoras, que pueden usarse además de la portadora polimérica catiónica, permiten a las composiciones de la invención ser formuladas como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas,
10 suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente que será tratado. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden ser obtenidas al combinar los compuestos activos con excipiente sólidos, opcionalmente pulverización de una mezcla resultante, y procesar la mezcla de gránulos, después
15 de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener núcleos comprimidos o grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo,
20 almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona (PVP), por ejemplo, Povidona. Si se desea, los agentes de

desintegración pueden agregarse, tal como polivinilpirrolidona reticulada (por ejemplo Crospovidona), agar, o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los núcleos de gragea son provistos con
5 recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcar concentrada, lo cual puede contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones en laca, y solventes orgánicos adecuados o mezclas
10 de solventes. Los colorantes solubles o pigmentos pueden ser agregados a los comprimidos o recubrimientos de gragea para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcar concentrada,
15 las cuales pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y solventes orgánicos adecuados o mezclas solventes. Los colorantes solubles o pigmentos pueden ser agregados a los recubrimientos de
20 comprimidos o gragea para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse

oralmente incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos en la mezcla con relleno tal como lactosa, aglutinante tales como almidones, y/o lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden ser disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para esa administración.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar en forma convencional.

Para administración por inhalación, la composición puede ser entregada convenientemente en la forma de una presentación en atomizador para aerosol a partir de empaques presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados. En el caso de un aerosol

presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse al proporcionar una válvula para entregar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, *por ejemplo*, gelatina usan un inhalador o insuflador que puede ser formulado conteniendo
5 una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo, adecuada, tal como lactosa o almidón.

Además se describen en la presente diversas composiciones farmacéuticas bien conocidas en el arte farmacéutico que incluyen entrega intraocular, intranasal, e
10 intraauricular. Los penetrantes adecuados para esos usos son generalmente conocidos en el arte. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas son más frecuentes y preferiblemente formuladas para que sean estériles, isotónicas y tamponadas para estabilidad y comodidad. Las composiciones farmacéuticas
15 para entrega intranasal pueden incluir gotas y atomizadores a menudo preparados para estimular en muchos aspectos, secreciones nasales para asegurar el mantenimiento de una acción ciliar normal. Como se describe en Ramington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed., Mack Publishing Co.,
20 Easton, PA (1990), que está incorporada en la presente como referencia en su totalidad, y es bien conocida por los expertos en el arte, las formulaciones adecuadas son a menudo y preferiblemente isotónicas, ligeramente tamponadas para

mantener un pH de 5.5 a 6.5, y más a menudo y preferiblemente incluyen conservadores antimicrobiales y estabilizadores de fármacos adecuados. Las formulaciones farmacéuticas para entrega intraauricular incluyen suspensiones y pomadas para
5 aplicación tópica en la oreja. Los solventes comunes para esas formulaciones auriculares incluyen glicerina y agua.

Las composiciones también pueden ser formuladas en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, *por ejemplo*, que contienen bases supositorias
10 convencionales, tales como manteca de cacao y otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, las composiciones también pueden ser formuladas como una preparación en depósito. Esas formulaciones de larga acción
15 pueden ser administradas mediante implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Por ello, por ejemplo, los compuestos pueden ser formulados con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite
20 aceptable) o resinas de intercambio de iones, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

Para compuesto hidrofóbicos, una portadora

farmacéuticamente aceptable puede ser un sistema cosolvente que comprenda alcohol bencílico, un agente tensoactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una base acuosa. Un sistema cosolvente común usado es el sistema
5 cosolvente VPD, que es una solución de 3% de p/v de alcohol benzílico, 8% de p/v del Polisorbato 80TM tensoactivo no polar, y 65% de p/v de polietilenglicol 300, constituido de volumen en etanol absoluto. Naturalmente, las proporciones de un sistema cosolvente pueden ser consideradamente variadas
10 sin eliminar su solubilidad y características de toxicidad. Además, la identidad de los componentes cosolventes pueden ser variadas: por ejemplo, se pueden usar otros agentes tensoactivos no polares de baja toxicidad en lugar de POLISORBATO 80TM; se puede variar el tamaño de fracción del
15 polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden remplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otras azúcares o polisacáridos pueden ser sustituidos por dextrosa.

Los métodos para tratar infecciones bacteriales pueden
20 incluir administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos terapéuticos descritos en la presente. Tratar una infección bacteriana también puede incluir la administración de forma profiláctica de los compuestos

terapéuticos para prevenir la infección o esparcimiento de una infección en un sujeto en riesgo inminente de infección, tal como un sujeto que recibe o a punto de experimentar cirugía, un sujeto inmunocomprometido, o un sujeto de lo
5 contrario en riesgo de una infección si el compuesto no fue administrado. Los compuestos muestran actividad inhibitoria en contra de un amplio espectro de bacterias, en contra del Estafilococo aureus resistente a la meticilina (MRSA) y Enterococos resistentes a la vancomicina (VRE) y tienen
10 excelente actividad antibiótica con una concentración relativamente baja del mismo o in vivo. Además, los compuestos de la presente invención pueden ejercer actividad antibacterial potente contra diversos patógenos humanos y animales, incluyendo bacteria grampositiva, tales como
15 Estafilococo, Enterococos y Estreptococos, microorganismos anaeróbicos tales como Bacteroides y Clostridium, y microorganismos resistentes a los ácidos, tales como Micobacteria tuberculosis y Micobacteria aviar. En una modalidad, la infección bacterial que puede ser tratada o
20 mejorada es el MRSA.

Las composiciones o composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden ser administradas al sujeto mediante un medio adecuado. Los ejemplos no limitantes de los

métodos de administración incluyen, entre otros, (a) administración a través de trayectorias orales, cuya administración incluye administración en cápsula, comprimidos, gránulos, atomizador, jarabe, u otras formas;

5 (b) administración a través de trayectorias no orales tales como rectal, vaginal, intrauretral, intraocular, intranasal, o intraauricular, cuya administración incluye administración como una suspensión acuosa, una preparación aceitosa o similar o como una perfusión, atomizador, supositorio,

10 bálsamo, pomada o similar; (c) administración vía inyección, de forma subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraorbital, intracapsular, intratecal, intrasternal, o similares, incluyendo entrega por bombeo de infusión; así como (d) administración en forma

15 tópica; como se considere adecuado por los expertos en el arte para llevar el compuesto activo en contacto con el tejido vivo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración incluyen composiciones en donde los

20 ingredientes activos están contenidos en una cantidad efectiva para lograr su propósito pretendido. La cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos descritos en la presente requerida como una dosis dependerá de la ruta de

administración, el tipo de animal, incluyendo el humano, que es tratado, y las características físicas del animal específico bajo consideración. La dosis puede ser adaptada para lograr un efecto deseado, pero dependerá de factores
5 como peso, dieta, medicación actual y otros factores que los expertos en las artes médicas reconocerán. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva significa una cantidad de compuesto efectivo para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de las enfermedades o
10 prolongar la sobrevivencia del sujeto que es tratado. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está bien dentro de la capacidad de los expertos en el arte, especialmente en vista de la descripción detallada provista en la presente.

15 Como será fácilmente aparente para un experto en el arte, la dosificación útil *in vivo* que será administrada y el modo particular de administración variará dependiendo de la edad, peso y especie de mamífero tratada, los compuestos particulares usados, y el uso específico para lo cual se usan
20 estos compuestos. La determinación de niveles de dosificación efectivos, que es los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, puede ser completada por un experto en el arte, usando métodos farmacológicos de rutina.

Normalmente, las aplicaciones clínicas humanas de productos son iniciadas a niveles de dosificación inferiores, con un nivel de dosificación que se incrementa hasta que se logra el efecto deseado. Alternativamente, estudios *in vitro* 5 aceptables, pueden usarse para establecer dosis y rutas útiles de administración de las composiciones identificadas por los presentes métodos, usando métodos farmacológicos establecidos.

En estudios animales no humanos, se iniciaron 10 aplicaciones de productos potenciales en niveles de dosificaciones mayores, con una dosificación que se reduce hasta que el efecto deseado ya no logra más el efecto deseado, los efectos colaterales adversos desaparecen. La dosificación puede estar en un intervalo amplio, dependiendo 15 de los efectos deseados y de la indicación terapéutica. Normalmente, las dosificaciones pueden ser de aproximadamente 10 microgramos/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente aproximadamente 100 microgramos/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Alternativamente 20 las dosificaciones pueden estar basadas y calculadas en el área superficial del paciente, como se entiende por los expertos en el arte.

La formulación exacta, ruta de administración y

dosificación para las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden elegirse por el médico individual en vista de la condición del paciente. (Vea por ejemplo, Fingl et al. 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad, con referencia particular al Cap. 1, p. 1). Normalmente, el intervalo de dosis de la composición administrada al paciente puede ser desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1000 mg/kg del peso corporal del paciente.

10 La dosificación puede ser simple o una serie de dos o más dadas en el curso de uno o más días, según lo requiera el paciente. En ejemplos en donde las dosificaciones humanas para los compuestos han sido establecidos para al menos alguna condición, la presente invención usará esas mismas

15 dosificaciones, o dosificaciones que son aproximadamente de 0.1% a aproximadamente 500%, más preferiblemente aproximadamente 25% a aproximadamente 250% de la dosificación humana establecida. En donde no se establece una dosificación humana, como será el caso de las composiciones farmacéuticas

20 recientemente descubiertas, una dosificación adecuada para el humano puede ser inferida de valores ED_{50} ó ID_{50} , u otros valores adecuados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, como se califica por los estudios de toxicidad y eficacia, en

animales.

Se debe notar que el médico que atiende conocería cómo y cuándo finalizar, interrumpir, o ajustar la administración debido a la toxicidad o disfunciones de órganos. Por el
5 contrario, el médico que atiende también sabría ajustar el tratamiento a niveles más altos si la respuesta clínica no fuera adecuada (toxicidad prohibida). La magnitud de una dosis administrada en la gestión del desorden de interés
10 variará con la severidad de la condición que será tratada y con la ruta de administración. La severidad de la condición puede, por ejemplo, ser evaluada, en parte, por métodos de evaluación de pronóstico estándar. Además, la dosis y quizás frecuencia de dosis también variarán de acuerdo a la edad, peso corporal, y respuesta del paciente individual. Un
15 programa comparable a ello discutido anteriormente puede ser usado en medicina veterinaria.

Aunque la dosificación exacta será determinada en una base de medicamentos con otros tratamientos, en muchos casos, se pueden hacer algunas generalizaciones en relación a la
20 dosificación. El régimen de dosificación diaria para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de aproximadamente 0.1 mg a 2000 mg de cada ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a

aproximadamente 500 mg, por ejemplo de 5 a 200 mg. En otras modalidades, se usa una dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular de cada ingrediente activo de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de 5 aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 60 mg, por ejemplo aproximadamente 1 a aproximadamente 40 mg. En casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones pueden ser calculadas como la base libre. En algunas modalidades, la composición es administrada de 1 a 4 veces por día. Alternativamente, las composiciones de la invención pueden ser administradas por infusión intravenosa continua, preferiblemente a una dosis de cada ingrediente activo mayor a aproximadamente 1000 mg por día. Como será entendido por los expertos en el arte, en ciertas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos descritos en la presente en cantidades que exceden, o inclusive exceden de más, el rango de dosificación preferido, anteriormente mencionado a fin de tratar efectiva y agresivamente, enfermedades o infecciones particularmente agresivas. En algunas modalidades, los compuestos serán administrados por un periodo continuo de terapia, por ejemplo, por una semana o más, o por meses o años.

La cantidad de dosificación e intervalo pueden ser

ajustados individualmente para proporcionar niveles de plasma de la región activa que son suficientes para mantener los efectos de modulación, o la concentración efectiva mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto, pero puede
5 estimarse a partir de los datos in vitro. Las dosificaciones necesarias para lograr la MEC dependerán de características individuales y de las rutas de administración. Sin embargo, los ensayos HPLC o bioensayos pueden usarse para determinar concentraciones de plasma.

10 Los intervalos de dosificación también pueden determinarse usando el valor MEC. Las composiciones deben ser administradas usando un régimen que mantenga los niveles de plasma por encima de la MEC por 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90% y más preferiblemente entre 50-
15 90%.

En los casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local efectiva del fármaco puede ser no relacionada a una concentración de plasma.

La cantidad de composición administrada puede ser
20 dependiente del sujeto que será tratado, del peso del sujeto, de la severidad de la infección, de la forma de administración y del juicio de la prescripción médica.

Las composiciones descritas en la presente pueden ser

evaluadas por eficacia y toxicidad que usan métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología del compuesto puede ser establecida al determinar la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tal como una mamífero, y preferiblemente humana, línea celular. Los resultados de esos estudios a menudo son predictivos de toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente, humanos. Alternativamente, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, tales como ratones, ratas, conejos, o monos, puede determinarse usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse usando varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, modelos animales, o pruebas clínicas humanas. Los modelos reconocidos *in vitro* existen para casi cada clase de condición. Igualmente, los modelos animales aceptables pueden usarse para establecer la eficacia de químicos para tratar esas condiciones. Al seleccionar un modelo para determinar la eficacia, el experto puede ser guiado por el estado del arte para elegir un modelo, dosis, y ruta de administración y régimen, adecuados. Por supuesto, las pruebas clínicas humanas también pueden ser usadas para determinar la eficacia de un compuesto en humanos.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un

empaques o dispositivos dispensadores que pueden contener una o más formas de dosificación unitaria que contengan el ingrediente activo. El empaque, por ejemplo, comprende una lámina plástica o metálica, tal como un empaque blíster. El empaque o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para su administración. El empaque o dispensador también puede estar acompañado con un aviso asociado con el contenedor en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la elaboración, uso, o venta de los medicamentos, cuyo aviso es reflectivo de aprobación por la agencia de la forma del fármaco para administración en humanos o veterinaria. Ese aviso, por ejemplo, puede ser etiquetado como aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de E.U.A para fármacos de prescripción, o el inserto de producto aprobado. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulada en una portadora farmacéuticamente compatible también pueden ser preparadas, colocadas en un contenedor adecuado, y etiquetadas para el tratamiento de una condición indicada.

20 A. Ejemplos

1. Instrumentación

Se realizó una microscopía Raman en un Sistema Renishaw 1000, con láser de diodo estabilizado de 385 nm de

excitación y con un dispositivo de cámara acoplada con NIR mejorado de carga enfriada Peltier como detector. Las mediciones se efectuaron con 50x o una distancia de trabajo larga de 20x objetivo sobre un intervalo de frecuencia de 5 2000-100 cm^{-1} .

Se obtuvieron espectros FT-Raman en un espectrómetro Bruker RFS100 con excitación Nd:YAG de 1064 nm, 100 mW de potencia en láser, y un detector Ge. Sesenta y cuatro barridos fueron registrados sobre el intervalo de 25-3500 cm^{-1} , a 2 cm^{-1} de resolución.

Bruker D8; Bragg-Brentano, geometría de reflexión; radiación Copper K(alfa), 40 kV/40 mA; división de divergencia variable; detector LynxEye con 3° de ventana; tamaño de incremento, 0.02-°2; tiempo de incremento, 37 s. 15 Las muestras fueron giradas (0.5 rps) durante la medición.

Preparación de muestra: Las muestras fueron generalmente preparadas sin ningún tratamiento especial diferente de la aplicación de presión ligera para obtener una superficie plana. Tipos de sujetadores de muestra de cristal 20 simple en silicio: a) sujetador estándar para examinación de polimorfos, 0.1 mm de profundidad, menos de 20 mg de muestra requerida; b) 0.5 mm de profundidad, 12 mm de diámetro de cavidad, ca. 40 mg requeridos; c) 1.0 mm de profundidad, 12

mm de diámetro de cavidad, ca. 80 mg requeridos. Normalmente las muestras fueron medidas en forma descubierta. Lámina de Kaptón o cubiertas de "domo" PMMA siempre están indicadas en el difractograma con la identificación de muestras.

5 **2. Preparación de ácido libre 1 (R = PO(OH)₂) cristalino**

Ejemplo 1

 Una solución de **1** (R = PO(ONa)₂) fue preparada en H₂O y se agregó 1 M de HCl para otorgar una suspensión fina, la cual, después de la adición de tetrahidrofurano (THF), fue
10 agitada y filtrada. El sólido **1** (R = PO(OH)₂) cristalino resultante fue secado en vacío, y caracterizado por el FT-Raman (FTR) (Figura 1), difracción de polvo por rayos X (XRPD, Malvern Mastersizer) (Figura 2), espectroscopia por infrarrojo de transformada de Fourier termogravimétrica (TG-FTIR), y
15 calorimetría de barrido diferencial (DSC). La medición DSC mostró un punto de fusión a 256.9°C seguido por una descomposición de la muestra (Figura 3).

Ejemplo 2

 Para el **1** (R = PO(ONa)₂) (2 g) disuelto en 10 mL de H₂O se
20 agregó HCl (6 mL; 1 M) para producir una suspensión fina de un sólido amarillo ligero. Después de la adición de 5 mL adicionales de H₂O y 20 mL de THF, la suspensión se filtró y secó en vacío.

Ejemplo 3

Para el **1** ($R = PO(ONa)_2$) (2 g) disuelto en 10 mL de H_2O se agregó lentamente HCl (8 mL; 1M) para otorgar una suspensión fina de sólido amarillo ligero, al cual se agregó 25 mL de H_2O . El sólido fue filtrado, lavado con 10 mL de 0.1 M de HCl y 100 mL de agua y secado en vacío.

Ejemplo 4

Para el **1** ($R = PO(ONa)_2$) (5 g) disuelto en 30 mL de agua se agregó 15 mL de HCl (1M) y 30 mL de THF para producir una suspensión amarilla ligera, que fue agitada por 30 minutos a temperatura ambiente y filtrada. El sólido resultante fue suspendido en 150 mL de agua y agitada 60 min a temperatura ambiente. Enseguida 50 mL de THF fueron agregados y la suspensión fue agitada 18 h. La suspensión fue filtrada y el sólido fue lavado con 10 mL de HCl (0.1 M) y 100 mL de agua y secado en vacío (15 h).

Ejemplo 5

Para el **1** ($R = PO(ONa)_2$) (2 g) disuelto en 15 mL de agua se agregó lentamente HCl (6 mL; 1 M) para otorgar una suspensión amarilla ligera. Después se agregaron 20 mL de THF y 60 mL de agua, la suspensión fue agitada 18 horas, filtrada, y el sólido fue agitado nuevamente en 6 mL de HCl (1 M) por 15 min. Después, la suspensión fue filtrada y el

sólido fue secado en vacío.

Ejemplo 6

Para el **1** ($R = PO(ONa)_2$) (3 g) disuelto en 35 mL de agua se agrego HCl (9 mL; 1 M) para producir una suspensión amarilla ligera. Después de la adición de 20 mL de THF, la suspensión fue agitada 30 min a temperatura ambiente y enseguida se filtró. El sólido resultante fue lavado con 20 mL de HCl (0.1 M) y agua y secado en vacío.

Ejemplo 7

El fosfato de dihidrógeno sólido se agrega a un volumen de DMSO o N- metilpirrolidinona a aproximadamente 50°C hasta no se disuelva más sal. La solución contiene sales suspendidas enseguida calentadas adicionalmente justo hasta que el sólido remanente se disuelve, y la solución filtrada mientras está caliente y permitida que se enfríe de forma interterumpida, cuando deposita cristales del fosfato de dihidrógeno.

Ejemplo 8

Una solución del fosfato de dihidrógeno se prepara en DMSO o N-metilpirrolidinona y se filtra. A la solución filtrada se agrega etanol con agitación hasta que la solución se vuelva turbia. La agitación enseguida se descontinúa, y una capa de etanol se coloca cuidadosamente en la parte

superior de la solución turbia, lo cual es permitido para sentar de forma intenterrumpida, cuando deposita cristales del fosfato de dihidrógeno.

Ejemplo 9

5 Se prepara una solución del fosfato de dihidrógeno en DMSO o N-metilpirrolidinona y se filtra. La solución filtrada enseguida es expuesta a vapor de etanol, por ejemplo, colocando un contenedor abierto de la solución y un contenedor abierto de etanol en conjunto en un recipiente
10 sellado, tal que los dos contenedores compartan un hueco común dentro del recipiente. En reposo, el contenedor con la solución deposita cristales del fosfato de dihidrógeno.

Ejemplo 10

Una solución de una sal del fosfato de dihidrógeno, tal
15 como el fosfato mono- o di-sódico, se prepara. Esa solución puede ser preparada por esos métodos al simplemente disolver una muestra del fosfato de disodio sólido en agua, o al agregar el fosfato de dihidrógeno a una solución acuosa de una base lo suficientemente fuerte para sustancialmente
20 quitar protones al fosfato de dihidrógeno. La identificación de una base adecuada es un asunto de rutina para el químico practicante. Normalmente, la solución resultante de la sal del fosfato de dihidrógeno enseguida se filtra, y al filtrado

se agrega un ácido para agregar protones a la sal e inducir la cristalización del fosfato de dihidrógeno. En un ejemplo típico, el fosfato de dihidrógeno se agrega a una solución acuosa que contiene NaOH o Na_2CO_3 para producir una solución
5 del fosfato de disodio, al cual después de la filtración se agrega HCl acuoso o gaseoso para regenerar el fosfato de dihidrógeno, el cual se deposita como cristales.

Para propósitos farmacéuticos, es ventajoso usar ácidos y bases farmacéuticamente aceptables en este proceso, tal
10 como aquellos compilados en el Manual de Sales Farmacéuticas: Propiedades, Selección y Uso. (P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth, eds.) International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002 y L.D. Bighley, S.M. Berge, D.C. Monkhouse, en "Enciclopedia de Tecnología Farmacéutica", Eds.
15 J. Swarbrick and J.C. Boylan, Vol. 13, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, Basel, Hong Kong 1995, pág. 453-499 que discute esas sales a detalle.

Como los expertos en el arte apreciarán, los elementos de los métodos anteriores pueden ser combinados. Por ejemplo,
20 una solución del fosfato de dihidrógeno en DMSO o N-metilpirrolidinona puede ser preparada a una temperatura, un segundo solvente tal como etanol agregado, y la solución resultante aceptada para enfriarse. Igualmente, las mezclas

de solventes pueden ser usadas en lugar de solventes puros, como lo es bien sabido por los expertos en compuestos de cristalización. Además, otros solventes y mezclas de los mismos se pueden usar también.

5 El análisis elemental para el $C_{17}H_{16}FN_6O_6P$ (medido/calculado) C 43.9 (44.8); H 3.6 (3.7); N 18.1 (18.4); O 21.2 (22.1); F 4.2 (4.2); P 6.7 (6.8).

Ejemplo 11

El tamaño de partícula fue medido, usando un Malvern
10 Mastersizer. Las instrucciones de muestreo que fueron consistentes con las instrucciones del fabricante del instrumento fueron las siguientes. La muestra fue preparada al suspender en 1-2 mL de agua desionizada y sometidos a ultrasonidos por 3 minutos.

15 Una distribución de tamaño de partícula ejemplar de material cristalino, tal como aquellos descritos en los ejemplos 1-10 anteriores se establece en la figura 10 y en la siguiente tabla 3:

Tabla 3 Distribución típica de Tamaño de Partícula
20 **(proceso no controlado)**

Lot 02090054	D10 (um)	D50 (um)	D90 (um)
Promedio	0.28	0.79	44

Ejemplo 12 Ajuste experimental de tamaño de partícula

Se cargo un reactor de 22L con 1 M de HCl (1.95 L, 2.2 equivalentes) y etanol (1.6 L, 4 volúmenes), y la solución fue calentada a 70°C. Un reactor de 12L separado equipado con un borboteador de gas para monitorear la evolución del gas fue cargado con TR-701FA [0.4 kg, AMRI lot # DUG-AH-166(2)], agua (2.8 L, 7 vol), y etanol (0.4 L, 1 vol). La lechada fue agitada a temperatura ambiente y 5% de peso acuoso de NaHCO₃ fue agregado vía bombeo peristáltico por 30 minutos. No se observó ningún espumado, sin embargo la evolución del gas fue vigorosa como se observa a través del borboteador de gas. Al finalizar la adición, la solución amarilla clara fue de un pH 6.6. La solución acuosa TR-701 fue agregada a través de bombeo peristáltico a la solución de etanol/HCl por 90 minutos. Al finalizar la adición, el pH de la mezcla de reacción fue de 1.9 y la mezcla de reacción fue enfriada a 30°C. Una muestra de la lechada fue retirada para el análisis mediante microscopio óptico. La lechada fue filtrada a través de una tela de filtro de polipropileno y el reactor y torta de filtración fueron enjuagados con agua (5 volúmenes) y acetona (5 volúmenes). El tiempo de filtración total incluyendo las lavadas fue de 12 minutos. Los sólidos fueron secados bajo alto vacío a 50°C para ofrecer 391.7 g de TR-

701FA reprecipitado (98% de producción). El análisis por ^1H NMR fue consistente con la estructura asignada. El análisis HPLC (Método A): 98.8% (AUC) $t_R = 5.2$ min. El nivel de etanol residual por el análisis ^1H NMR fue de 0.03%, el
 5 contenido de agua fue de 0.15% mediante valoración de Karl Fischer, y el contenido de sodio fue de 5 ppm.

El tamaño de partícula fue medido, usando un microscopio de difusión por láser Malvern Mastersizer. Las instrucciones de muestreo que fueron consistentes con las instrucciones del
 10 fabricante del instrumento fueron seguidas. La muestra fue preparada suspendiendo en 1-2 mL de agua desionizada y sometiendo a ultrasonido por 3 minutos. Los datos de difracción por láser se establecen en la figura 11 y en la tabla 4 siguiente.

15 Tabla 4

Lot JAS-I-45	D10 (um)	D50 (um)	D90 (um)
Promedio	0.45	14.13	38.42

En otro experimento, la distribución de tamaño de
 20 partícula típica usando un método controlado, tal como el provisto en este ejemplo, se establece en la figura 12 y en la tabla 5 siguiente:

Tabla 5: Distribución Típica del Tamaño de Partícula

(usando procesos de control de tamaño de partícula)

5	Lot 0209118	D10 (um)	D50 (um)	D90 (um)
	Promedio	3.3	27	66
	Intervalo de aplicación	1-5	1-40	45-80

La formulación de liberación inmediata y la formulación intravenosa descritas en los ejemplos 13-14 a continuación fueron hechas usando el ácido libre cristalino en donde el tamaño de partícula fue controlado.

Ejemplo 13 Formulación de Liberación Inmediata

La formulación cualitativa y cuantitativa de liberación inmediata de fosfato de dihidrógeno (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona **1** ($R = PO(OH)_2$) comprimidos ("Comprimidos de Fosfato Torezolid"), 200 mg, se presenta en la **Tabla 6**. Todos los componentes usados en la elaboración se enlistan con el estándar de calidad, función y porcentaje de peso de cada componente individual. El listado es inclusive de todos los materiales usados durante la elaboración del fármaco si están presentes o no en el producto terminado.

Tabla 6 Composición de Comprimidos de Fosfato Torezolid, 200 mg

	Ingrediente	Estándar de Calidad	Función	200 mg en Comprimido	
				Peso (mg/unidad)	% (p/p)
5	Fosfato Torezolid ¹	Interno	Ingrediente activo	200	50.0
	Celulosa Microcristalina (Avicel PH-101)	NF	Diluyente	78.0	19.5
10	Manitol ² (Mannogen® EZ Atomizador Deshidratado)	NF	Diluyente	78.0	19.5
	Povidone (Plasdone K-29/32)	NF	Aglutinante	16.0	4.0
	Crospovidone (Kollidon® Cl)	NF	Desintegrante	24.0	6.0
15	Agua purificada ²	USP	Medio de granulación	--	--
	Estearato de magnesio (HyQual®) Fuente vegetal	NF	Lubricante	4.0	1.0
20	Peso total de núcleo del comprimido¹			400.0	100.0
	Opadry II Amarillo		Cubierta de Película a color	14.0	3.4

Agua purificada ³	USP	Medio de recubrimiento de película	--	--
Peso total			414.0	103.4

5

Abreviaciones: NF = Formulario Nacional; USP = Farmacopea de Estados Unidos

¹La cantidad total de fosfato de torezolid se ajusta con base a la potencia del lote de sustancia del fármaco usado.

10 ²La cantidad actual de manitol se ajusta con base en la cantidad de la sustancia del fármaco usado.

³Removido durante el procesamiento.

Ejemplo 14 Polvo y formulación para Inyección

El fosfato de dihidrógeno (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-
 15 5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-
 2-ona **1** (R = PO(OH)₂) ("Comprimidos de Fosfato de Torezolid"
 o "TR-701 FA para Inyección"), 200 mg/vial, se preparó en una
 formulación como un polvo liofilizado estéril para inyección.
 TR-701 FA para Inyección se formula in situ como la sal de
 20 disodio que usa hidróxido de sodio para tomar ventaja de sus
 solubilidad acuosa superior (> 130 mg/mL).

El TR-701 FA para Inyección, 200 mg/vial, será reconstituido con 4 mL de Agua Estéril para Inyección (WFI),

USP para producir una solución de 50 mg/mL. El volumen de dosis clínica adecuado será retirado del vial y agregado a una bolsa intravenosa (IV) no-di(2-etilhexil)ftalato (DEHP) que contiene ya sea 0.9% de Inyección de cloruro de sodio, 5 USP (salino) ó 5% de Inyección dextrosa, USP (dextrosa). La solución IV resultante será inyectada usando una solución no-DEHP fijada con un filtro en línea de 0.22 µm.

La composición unitaria del TR-701 FA Solución Compuesta para Liofilización se presenta en la tabla 7 y la composición 10 unitaria del TR-701 FA para Inyección, 200 mg/vial se presenta en la tabla 8.

Tabla 7. Composición Unitaria del TR-701 FA Solución Compuesta para Liofilización

	Componente	Función	Cantidad teorética
15	TR-701 FA	Sustancia del fármaco	100 mg/mL
	Manitol, Polvo, USP	Agente volumétrico	50 mg/mL
20	Hidróxido de sodio, USP	Formación de sal in situ, ajuste pH	qs para ajuste de pH a 7.75
	Ácido clorhídrico, NF	Ajuste pH	qs para ajuste de pH a 7.75
	Agua para inyección, USP/EP	Solvente de fabricación	qs a 1.0 mL

Tabla 8. Composición Unitaria del TR-701 FA para Inyección, 200 mg/vial

	Componente	Función	Cantidad teórica
5	TR-701 FA	Sustancia del fármaco	210 mg ^a
	Manitol, Polvo, USP	Agente volumétrico	105 mg
	Hidróxido de sodio, USP	Formación de sal in situ, ajuste pH	qs para ajuste de pH a 7.75
10	Ácido clorhídrico, NF	Ajuste pH	qs para ajuste de pH a 7.75
	Agua para inyección, USP/EP ^b	Solvente de fabricación	qs a 2.1 mL

^aUn volumen equivalente a 210 mg del TR-701 FA está relleno en cada vial de modo que la reconstitución del vial con 4.0 mL de agua para inyección (un volumen final de 4.2 mL se obtiene debido al desplazamiento de volumen de los sólidos disueltos) resulta en una solución de 50 mg/mL del TR-701 FA que permitirá el retiro de los contenidos de etiqueta.

^bEl agua para Inyección es esencialmente removida durante la liofilización.

La composición de elaboración típica para el TR-701 FA para Inyección, 200 mg/vial se presenta en la tabla 9.

**Tabla 9. Composición para el TR-701 FA para Inyección,
200 mg/vial**

	Material	Cantidad teórica
	TR-701 FA	400 g ^a
5	Manitol, Polvo, USP	200 g
	Hidróxido de sodio, NF	qs para ajuste de pH a pH de 7.75
	Ácido clorhídrico, NF	qs para ajuste de pH a pH de 7.75
10	Agua para Inyección	qs 4276 g
	Total	4000 mL (~1900 viales)

^aLa cantidad actual de la sustancia del fármaco TR-701
15 FA que será pesada, se ajusta con base en la potencia.

El proceso de fabricación se resume a continuación y los
esquemas de los procesos de preparación de una solución
compuesta y para la filtración estéril, rellenado y
liofilización se presentan en las figuras 8 y 9.

20 Solución Compuesta

La solución compuesta se prepara en la siguiente
secuencia:

Agregar aproximadamente 50% de la cantidad total de agua

para Inyección a un recipiente compuesto tarado.

Agregar TR-701 FA y neutralizar lentamente con una solución de hidróxido de sodio mientras se mezcla.

Agregar y disolver manitol con mezclado.

- 5 Medir el pH de la solución resultante. Si la solución está fuera del intervalo selectivo de pH de 7.70 a 7.80, ajustar el pH usando cualquiera de 1N hidróxido de sodio o 1N ácido clorhídrico.

Agregar agua para Inyección al volumen final y mezclar.

10 Filtración estéril/Rellenado/Liofilización

Filtrar la solución volumétrica a través de 2 filtros de integridad probada de 0.22 μm en serie y recolectar la solución en un recipiente de recepción estéril.

- 15 Agregar un peso de relleno selectivo de solución en viales de 20 mL bajo condiciones asépticas.

Insertar parcialmente tapones de liofilización en los viales.

Liofilizar los viales de acuerdo a un ciclo adecuado.

- 20 Al final del ciclo de liofilización, rellenar la cámara con nitrógeno y viales de tapón bajo vacío parcial.

Sellar los viales con tapas de cierre tipo flip-off.

Ejemplo 15

Una muestra de ácido libre cristalino que fue hecho de

acuerdo a un método para elaborar el ácido libre descrito en la solicitud de patente de E.U.A No. 12/577,089, que está asignada al mismo propietario como en la presente solicitud, y usando los métodos de cristalización descritos en la presente, fue cristalizada de acuerdo a los métodos descritos en la presente, fue caracterizado usando HPLC y contiene diversos niveles de impurezas tal como aquellos descritos en la tabla 10 siguiente:

Tabla 10

10	Impurezas	HPLC (TM.1911)	NMT	0.5%	Rx600013
	Individuales		NMT	0.5%	Rx600024
	Identificadas		NMT	0.5%	Rx600014
			NMT	0.2%	Rx600023
			NMT	0.5%	Rx600025
15			NMT	0.5%	Rx600020
			NMT	2.0%	Rx600001
			NMT	1.5%	Rx600022

Además, una muestra sustancialmente pura de ácido libre cristalino fue hecha de acuerdo a los procesos que no fueron descritos en la publicación de patente de E.U.A No. 20070155798 y fue cristalizada de acuerdo a los métodos descritos en la presente (de ahora en adelante "nuestros"),

fue comparado a una muestra de material hecho por Dong-A Pharm. Co. (de ahora en adelante "el material Dong-A"), que fue otorgado a Trius Therapeutics Inc., en aproximadamente 2007. La potencia del material Dong-A fue de aproximadamente 5 84% en peso de la muestra en la comparación a una muestra de referencia sustancialmente pura; sin embargo, la pureza del ácido libre cristalino fue de 94.1% en peso del material identificado por HPLC como se indica a continuación. Por ello, aproximadamente 10% de las impurezas en el material 10 Dong-A no fue identificado por el HPLC. La comparación de perfil de pureza se establece en la siguiente tabla 11:

Tabla 11

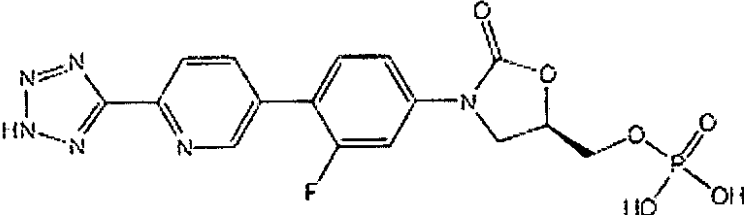
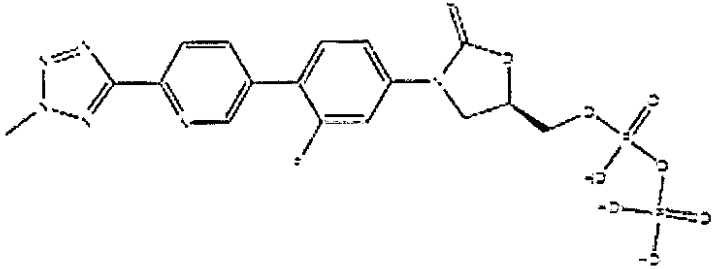
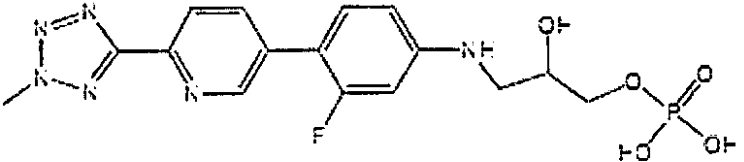
Nombre de la impureza	RRT	Área porcentual		ID
		Dong A	Nuestros	
600011	0.54	0.12	ND	DA-1 dímero difos
600013**	0.56	ND	0.08	Des-me
UNK	0.65	0.07	ND	
UNK	0.77	0.34	ND	
UNK	0.86-0.88	0.07	0.03	
600024	0.91	0.22	0.12	Pirofosfato
UNK	0.94	0.07	ND	
UNK	0.95	0.05	ND	
600012	1	94.1	97.1	API
600023	1.08	0.14	ND	N-1 Fosforilado

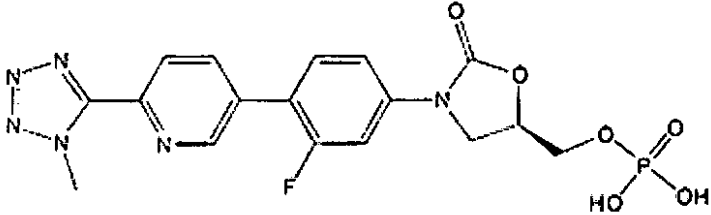
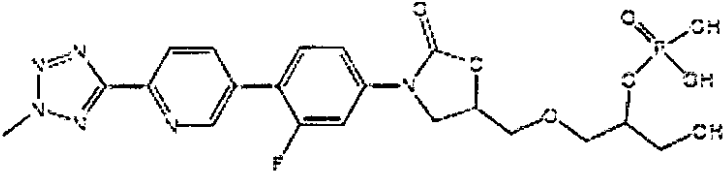
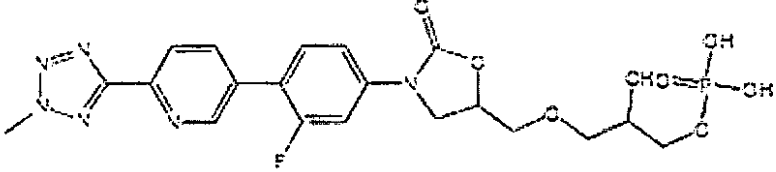
	UNK	1.1	0.06	ND	
	UNK	1.14	0.05	ND	
	600025**	1.15	ND	0.27	Par Sobre Alk'd
5	UNK	1.2	0.07	ND	
	UNK	1.21	0.05	ND	
	UNK	1.31	0.05	ND	
	UNK	1.39	0.26	0.04	
	UNK	1.47	0.35	ND	
	600020	1.5-1.51	0.2	0.8	Dímero
	UNK	1.56	~0.05	ND	
10	600001*	1.67- 1.688	1.12	0.63	TR-700
	600022	1.72- 1.73	0.28	1.2	Bis
	600042**	1.79	ND	0.12	Éster OA- 700 mezclado
15	600043*	1.8	ND	0.15	Éster OA- 700 mezclado
	600026*	2.27- 2.28	2.17	0.06	Cloro
	UNK	2.34	0.05	ND	
20	UNK	2.4	0.06	ND	

*nuestros iguales<<Dong A

** impureza presente igual al nuestro pero no Dong A

Impurezas orgánicas en Sustancia de Fármaco TR-701 FA

'Nombre' de la Impureza	Estructura y Nombre químico
Rx600013 'Des-metil TR-701'	 dihidrógeno ((5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-3-piridinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolan-5-il)metil fosfato
Rx600024 'Pirofosfato'	 trihidrógeno ((5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)-3-piridinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolan-5-il)metil pirofosfato
Rx600014 'Anillo abierto'	

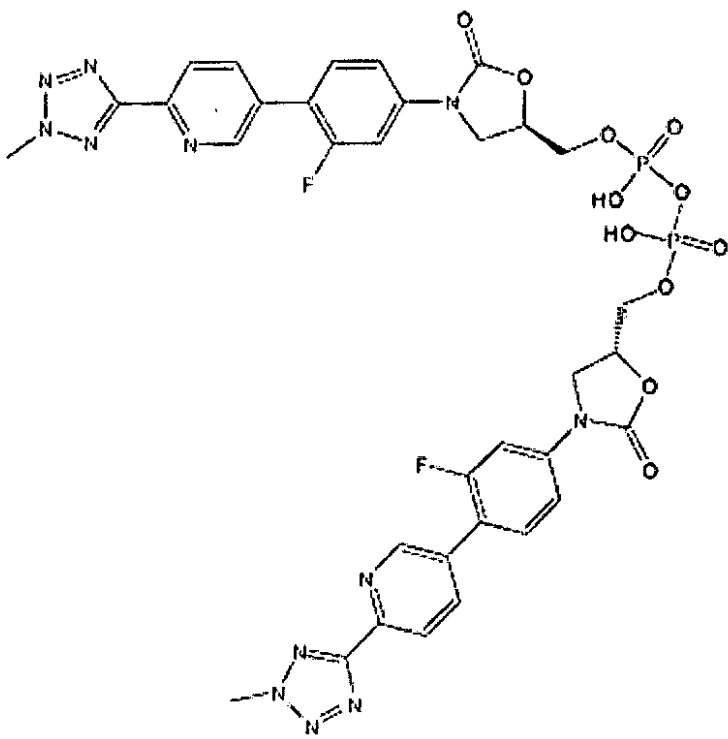
	dihidrógeno 3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)-3-piridinil]aniline}-2-hidroxipropil fosfato
'Nombre' de la Impureza	Estructura y Nombre químico
5 Rx600023 'Me-isómero'	 dihidrógeno ((5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(1-metil-1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)-3-piridinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolan-5-il)metil fosfato
15 Rx600025 'impureza sobrealquilada-fosforilada'	 

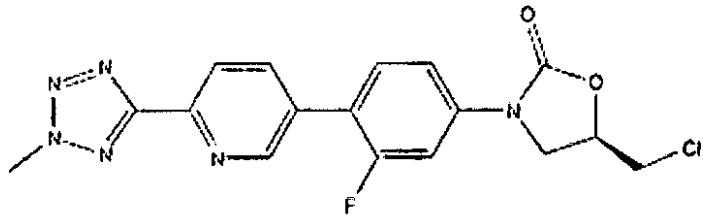
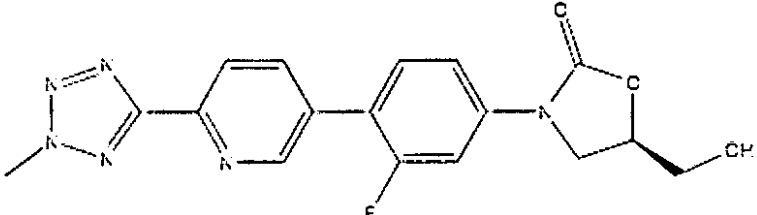
5

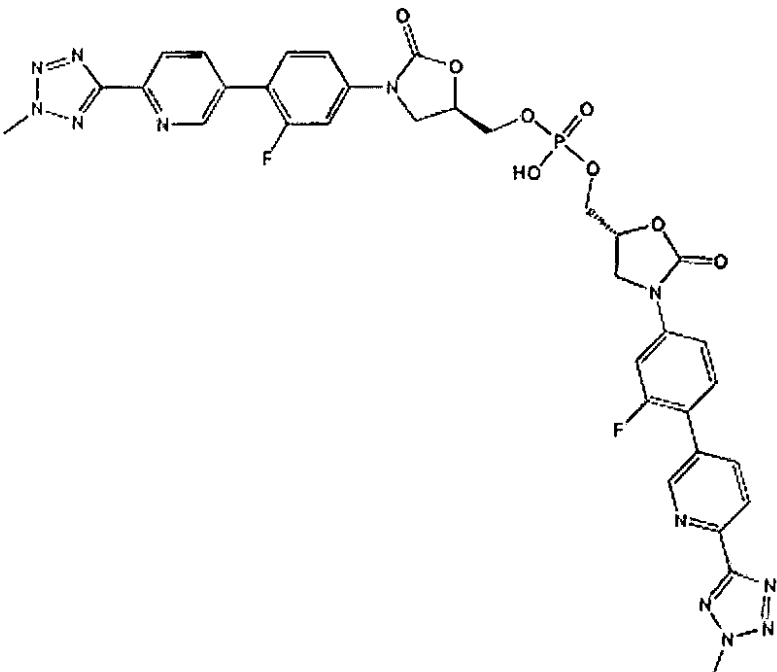
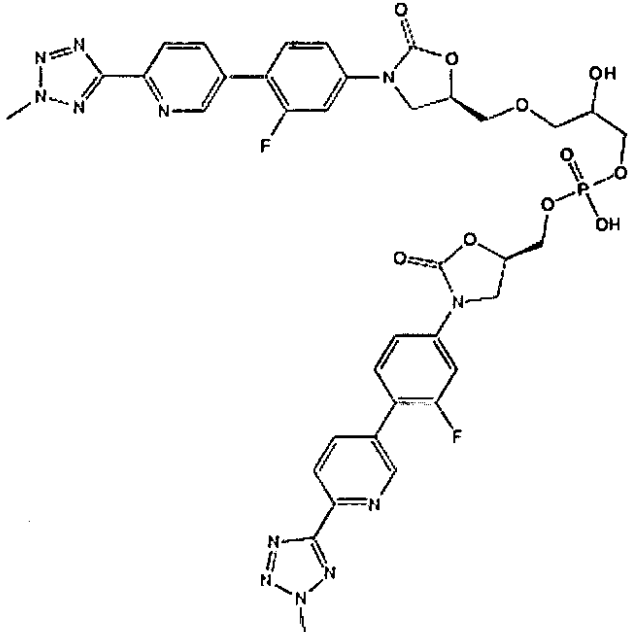
10

15

20

	fosfato de dihidrógeno (R)-1-((3-(3-fluoro-4-(6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenil)-2-oxooxazolidin-5-il)metoxi)-3-hidroxiopropan-2-il; fosfato de dihidrógeno (R)-3-((3-(3-fluoro-4-(6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenil)-2-oxooxazolidin-5-il)metoxi)-2-hidroxiopropil
'Nombre' de la Impureza	Estructura y Nombre químico
Rx600020 'Impureza del dímero'	

	dihidrógeno bis-O-O'-[(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-3-piridinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil pirofosfato
5 10	Rx600026 "Cloro"  (R)-5-(clorometil)-3-(3-fluoro-4-(6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenil)oxazolidin-2-ona
15	Rx600001 TR-700  5R)-3-{3-Fluoro-4-[6-(2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-piridin-3-il]fenil}-5-hidroximetil-1,3-oxazolidin-2-ona
	'Nombre' de la Impureza Estructura y Nombre químico

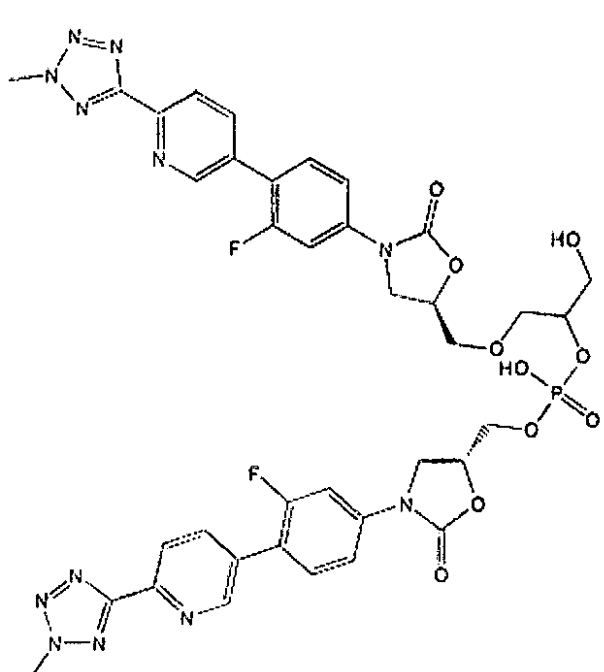
Rx600022 'Bis fosfato'	 hidrógeno bis-O-O' - [(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-3-piridinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil fosfato
Rx600042	

5

10

15

20

	fosfato de dihidrógeno 3-([(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metoxi)-2-hidroxiopropil [(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil
'Nombre' de la impureza	Estructura y Nombre químico
Rx600043	 Fosfato de hidrógeno 2-([(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metoxi)-1-hidroxietil [(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metal

Se hace constar que con relación a esta fecha el mejor método conocido por la solicitante para llevar a cabo la citada invención es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

5

10

15

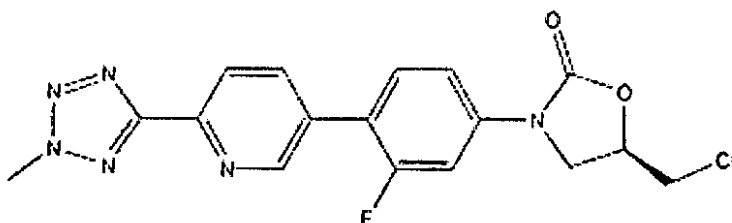
20

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

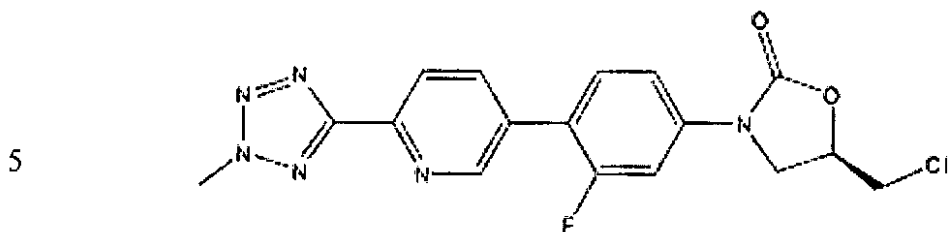
5 1. Fosfato de di-hidrógeno cristalino, purificado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona, caracterizado porque tiene una pureza de al menos aproximadamente 96% en peso.

2. El fosfato de di-hidrógeno cristalino, purificado
 10 (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque contiene menos de 1% en peso de (R)-5-(clorometil)-3-(3-fluoro-4-(6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenil)oxazolidin-2-ona
 15 que tiene la siguiente estructura:



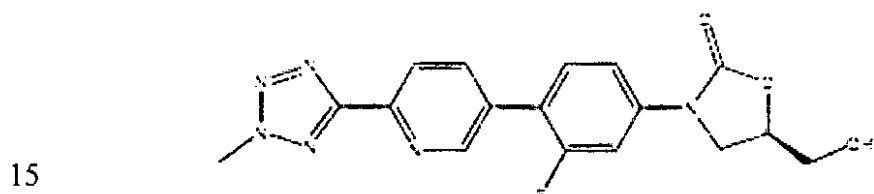
20 3. El fosfato de dihidrógeno cristalino, purificado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene una pureza de al

menos aproximadamente 97% en peso, y comprende un compuesto que tiene la siguiente estructura:



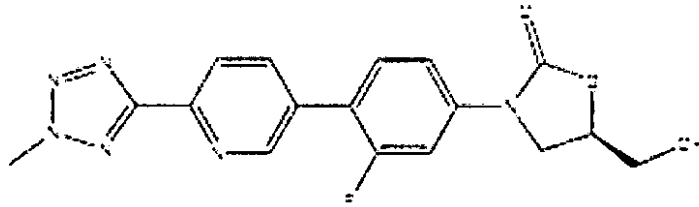
presente en una cantidad menor que 1% en peso.

4. El fosfato de dihidrógeno cristalino, purificado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-
10 hidroximetil oxazolidin-2-ona de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende un compuesto que tiene la siguiente estructura:



presente en una cantidad menor que 1% en peso.

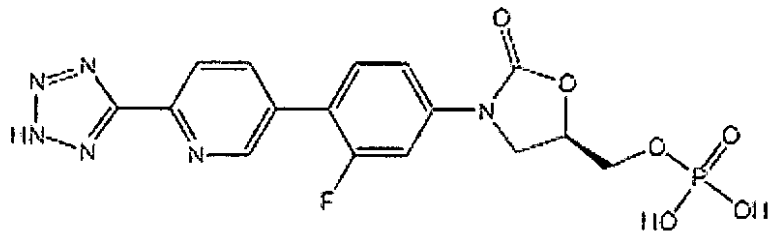
5. El fosfato de dihidrógeno cristalino, purificado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-
hidroximetil oxazolidin-2-ona de conformidad con la
20 reivindicación 1, caracterizado porque tiene una pureza de al menos aproximadamente 97% en peso, y comprende un compuesto que tiene la siguiente estructura:



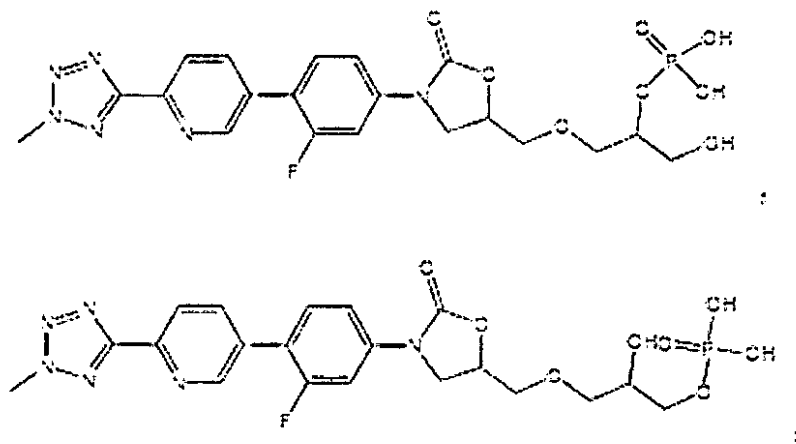
5 presente en una cantidad menor que 1% en peso.

6. El fosfato de dihidrógeno cristalino, purificado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende al menos un
10 compuesto que tiene las siguientes estructuras seleccionadas del grupo que consiste de

15



20

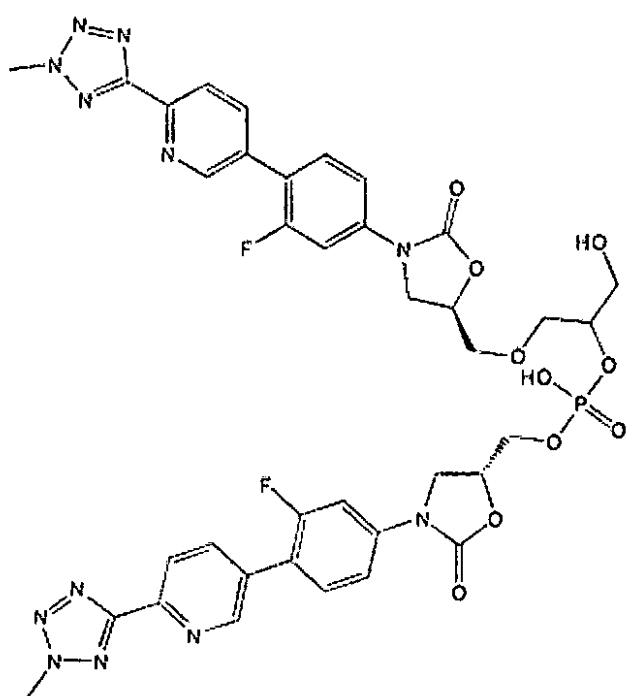
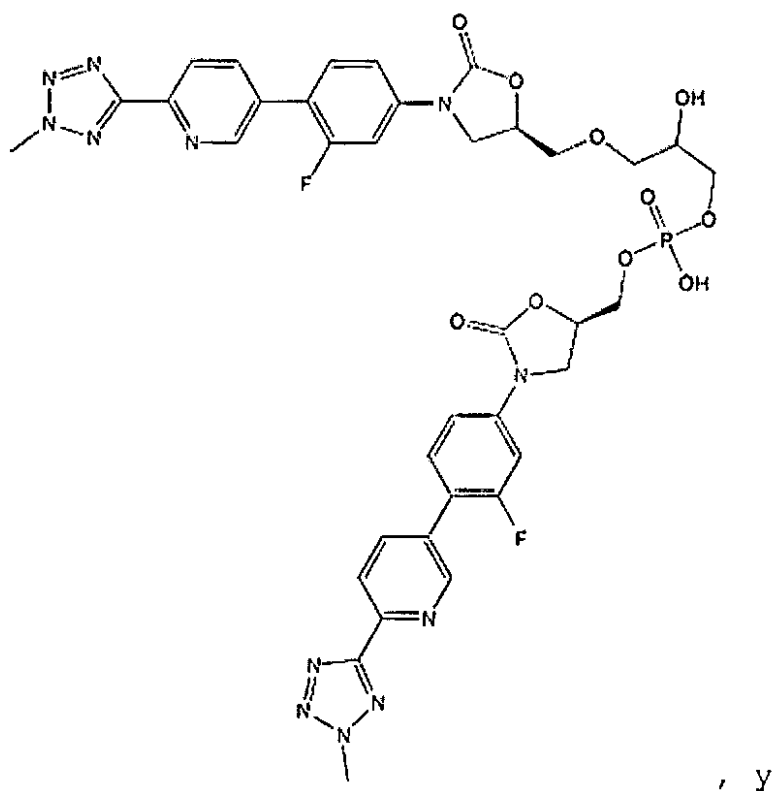


5

10

15

20



7. El fosfato de dihidrógeno cristalino (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el diámetro de volumen
5 medio es al menos aproximadamente 1.0 µm.

8. El fosfato de dihidrógeno cristalino (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque un patrón DSC tiene
10 picos endotérmicos-endotérmicos de aproximadamente 255-258°C.

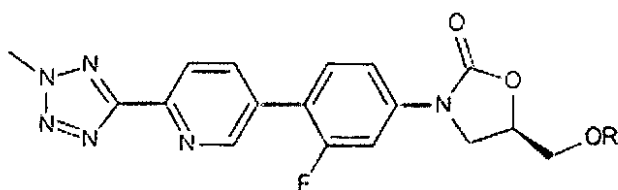
9. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el fosfato de dihidrógeno cristalino, purificado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de conformidad
15 con la reivindicación 1, caracterizada porque es al menos una portadora farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente.

10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la portadora
20 farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de manitol, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, y estearato de magnesio.

11. La composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el fosfato de dihidrógeno cristalino, purificado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de conformidad
 5 con la reivindicación 1, caracterizada porque el fosfato de dihidrógeno cristalino, purificado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona está en una mezcla de reacción con una base.

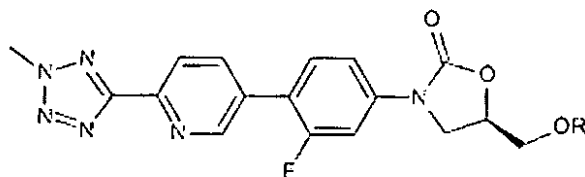
10 12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la base es hidróxido de sodio.

13. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la mezcla de reacción
 15 al reaccionar comprende



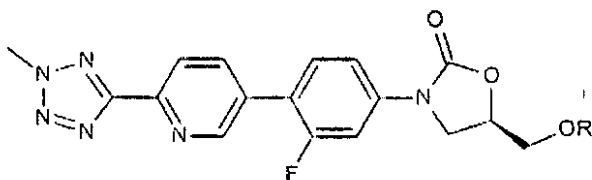
en donde $R = PO(ONa)_2$.

20 14. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto que tiene la siguiente estructura:

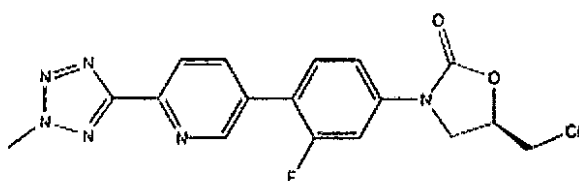


en donde $R = PO(ONa)_2$, que tiene una pureza de al menos aproximadamente 96% en peso y al menos una portadora farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente.

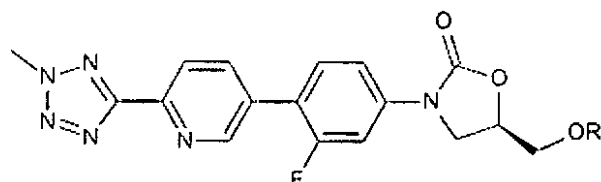
15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el 96% de compuesto puro tiene la siguiente estructura



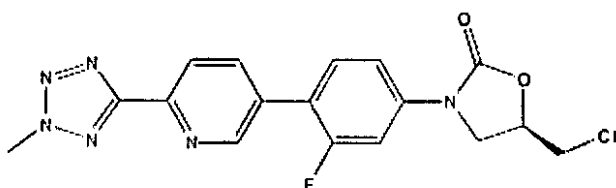
10 en donde $R = PO(ONa)_2$ comprende menos que 1% en peso de



16. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el 96% de compuesto puro tiene la siguiente estructura

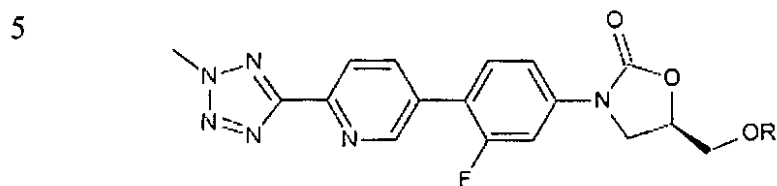


20 en donde $R = PO(ONa)_2$ tiene una pureza de al menos aproximadamente 97% en peso, y comprende

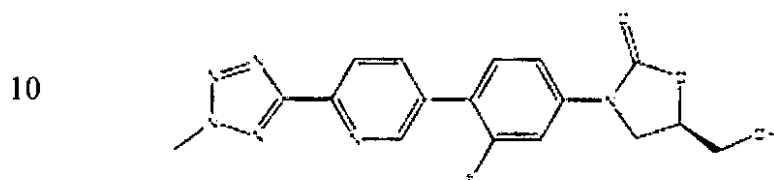


presente en una cantidad de menos que 1% de peso.

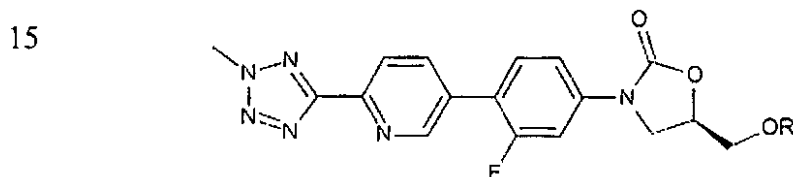
17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el 96% de compuesto puro



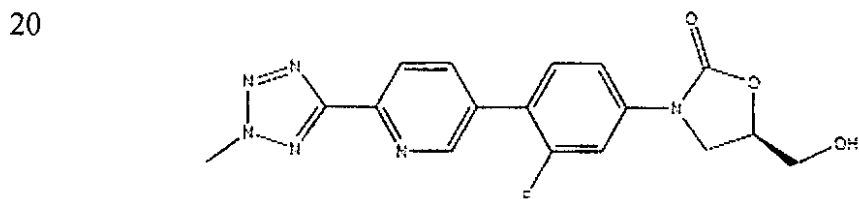
en donde $R = PO(ONa)_2$ comprende menos que 1% en peso de



18. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el 96% de compuesto puro tiene la siguiente estructura



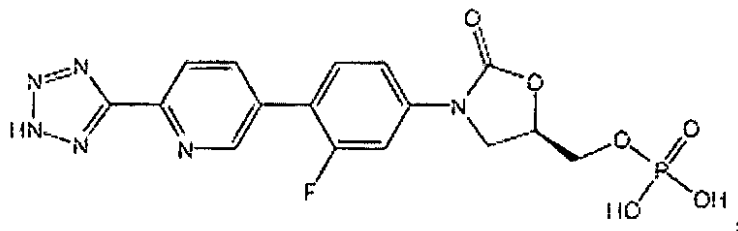
en donde $R = PO(ONa)_2$ tiene una pureza de al menos aproximadamente 97% en peso, y comprende



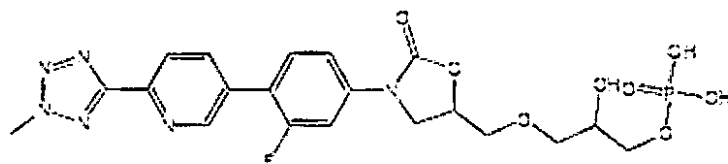
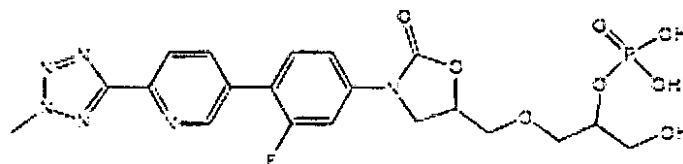
presente en una cantidad menor que 1% en peso.

19. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

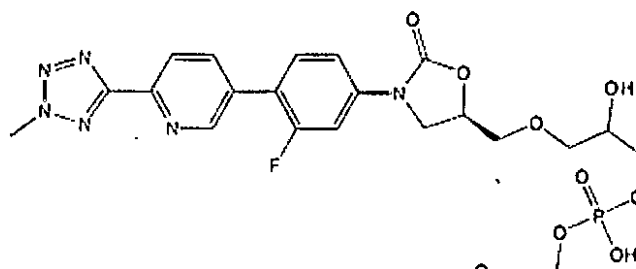
5



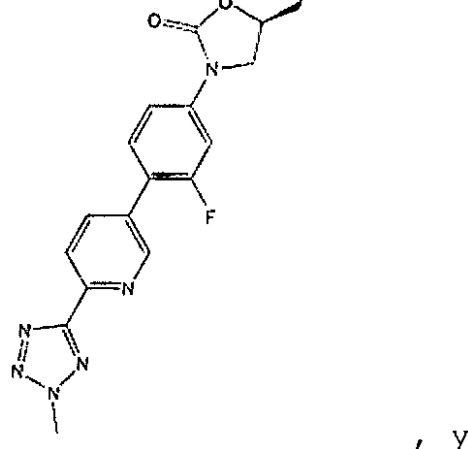
10



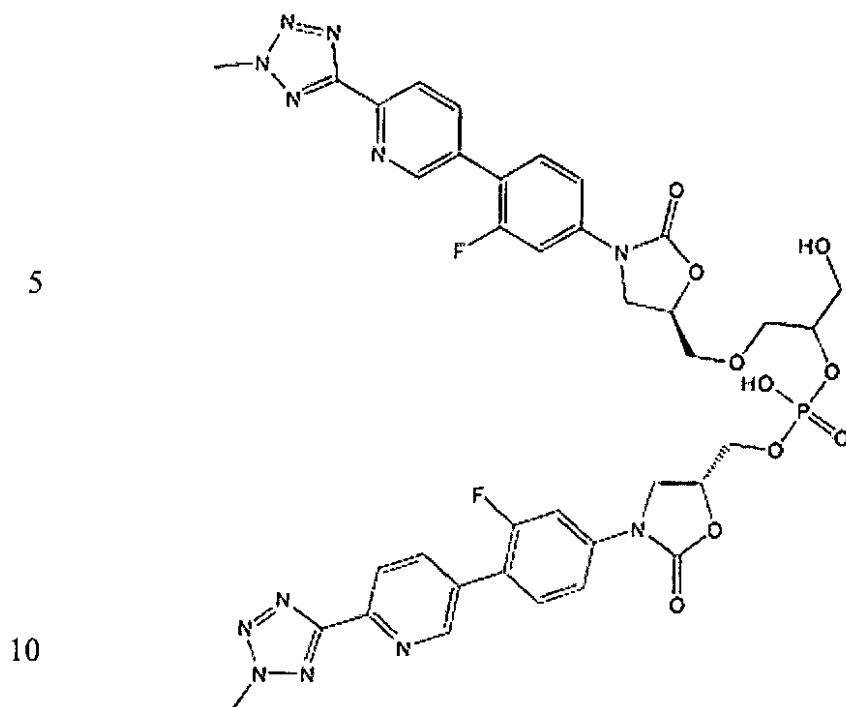
15



20



, y



20. Un método para tratar una infección bacterial, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del fosfato de dihidrógeno cristalino (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de conformidad con la reivindicación 1 a un sujeto en necesidad del mismo.

21. Un método para tratar una infección bacterial, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14 a un sujeto en necesidad del mismo.

22. Un proceso para elaborar el fosfato de dihidrógeno cristalino (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-

fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque comprende

secar el fosfato de dihidrógeno cristalizado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona.

23. El proceso de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque además comprende

filtrar el fosfato de dihidrógeno cristalizado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona a partir de un sobrenadante antes de la etapa de deshidratado.

24. El proceso de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque además comprende

poner en contacto inmediatamente la sal de fosfato de dihidrógeno cristalino (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona con una solución ácida para formar el fosfato de dihidrógeno cristalizado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona antes de la etapa de filtración.

25. El proceso de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque además comprende

en donde la etapa de poner en contacto comprende agregar

una mezcla de reacción que comprende la sal del fosfato de dihidrógeno cristalino (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona a la solución ácida.

5 26. El proceso de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque la solución ácida comprende HCl y etanol, o HCl y THF.

27. Un proceso para elaborar el fosfato de dihidrógeno cristalino (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-
10 fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende

secar el fosfato de dihidrógeno cristalizado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona.

15

20

RESUMEN DE LA INVENCION

Una forma cristalina del fosfato de dihidrógeno cristalino (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona, métodos para
5 elaborar la forma cristalina y composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina son antibióticos útiles. Además, los derivados de la presente invención pueden ejercer actividad antibacterial potente contra diversos patógenos humanos y animales, incluyendo bacterias grampositivas, tales
10 como Estafilococo, Enterococos y Estreptococos, microorganismos anaeróbicos tales como Bacteroides y Clostridium, y microorganismos resistentes a los ácidos, tales como Micobacteria tuberculosis y Micobacteria aviar. Por consiguiente, las composiciones que comprenden la forma
15 cristalina, pueden usarse en antibióticos.

FIGURA 1

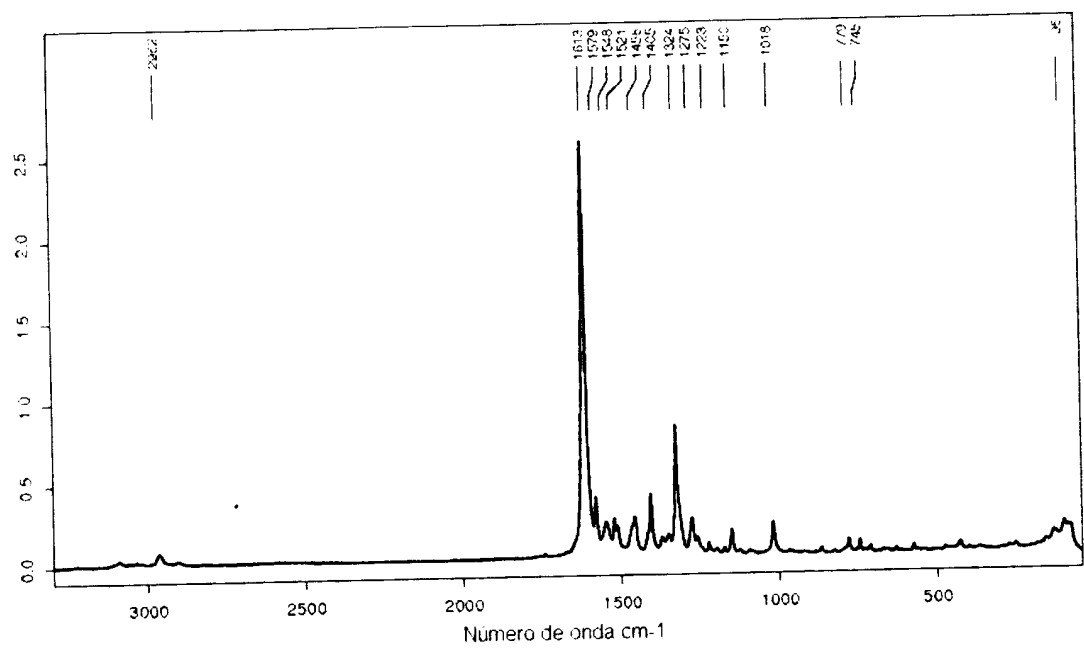


FIGURA 1

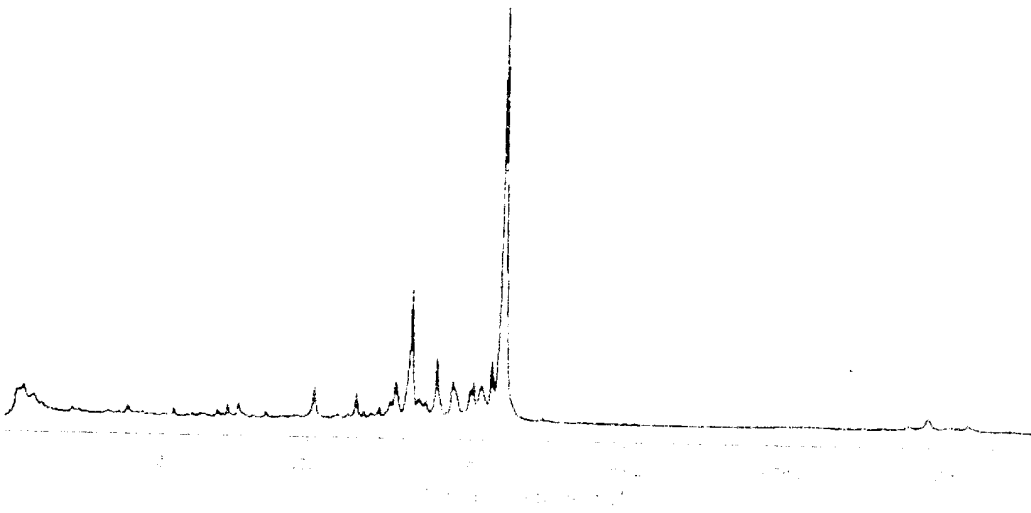


FIGURA 2

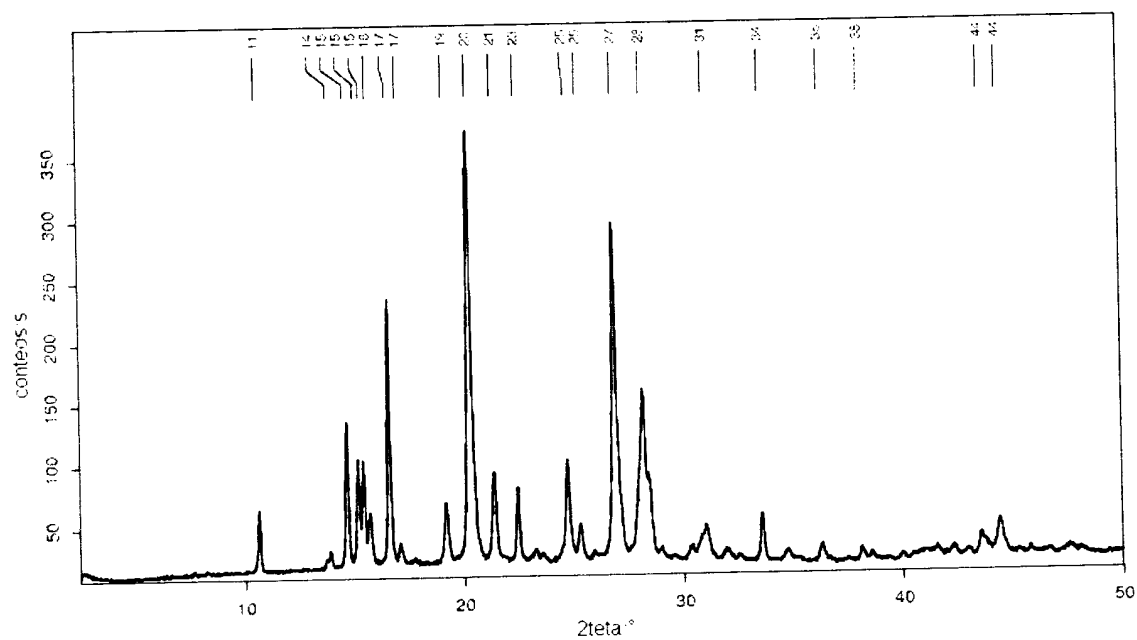


FIGURA 2

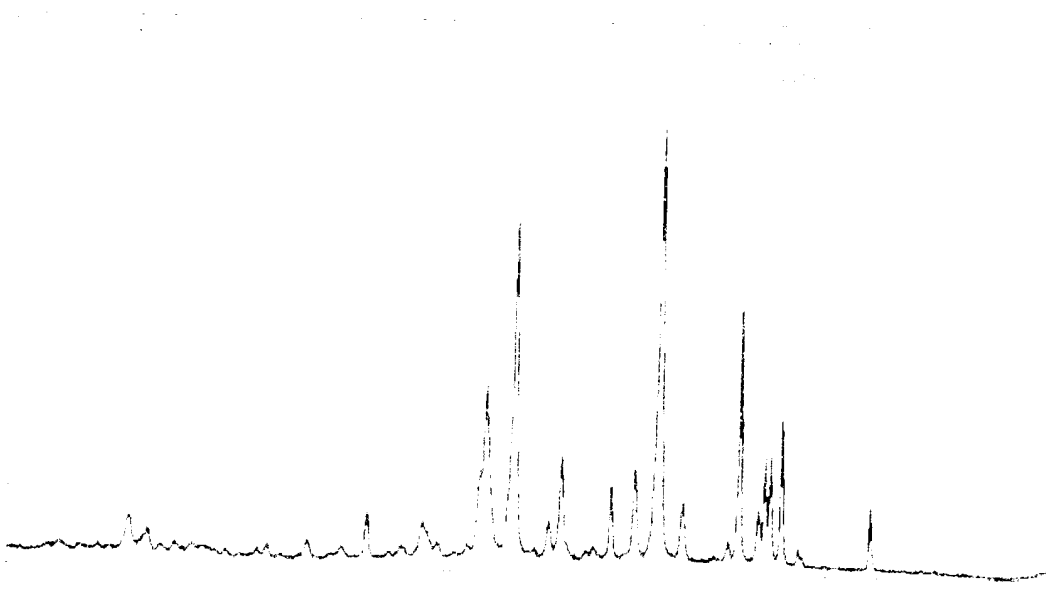


FIGURA 3

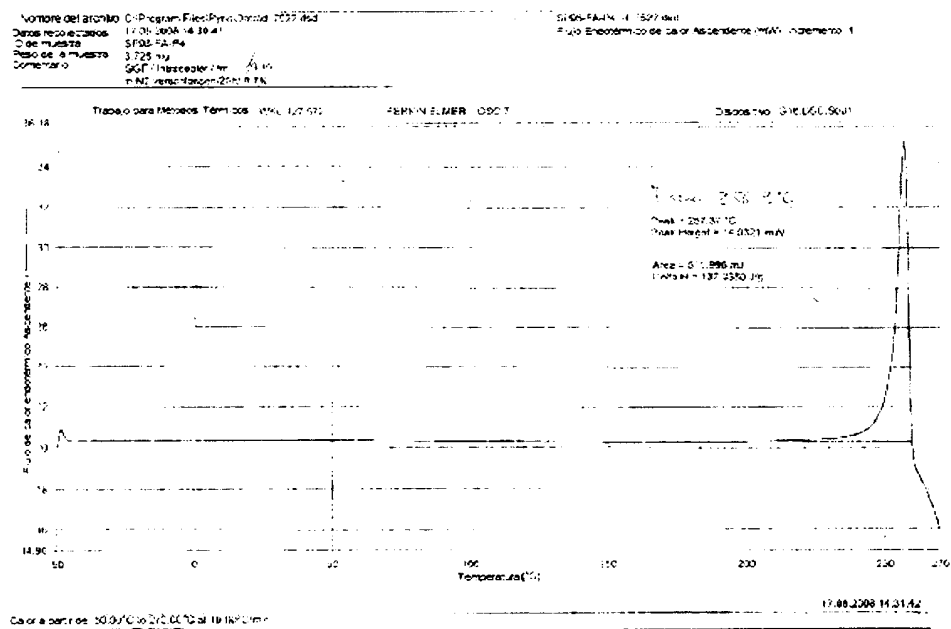
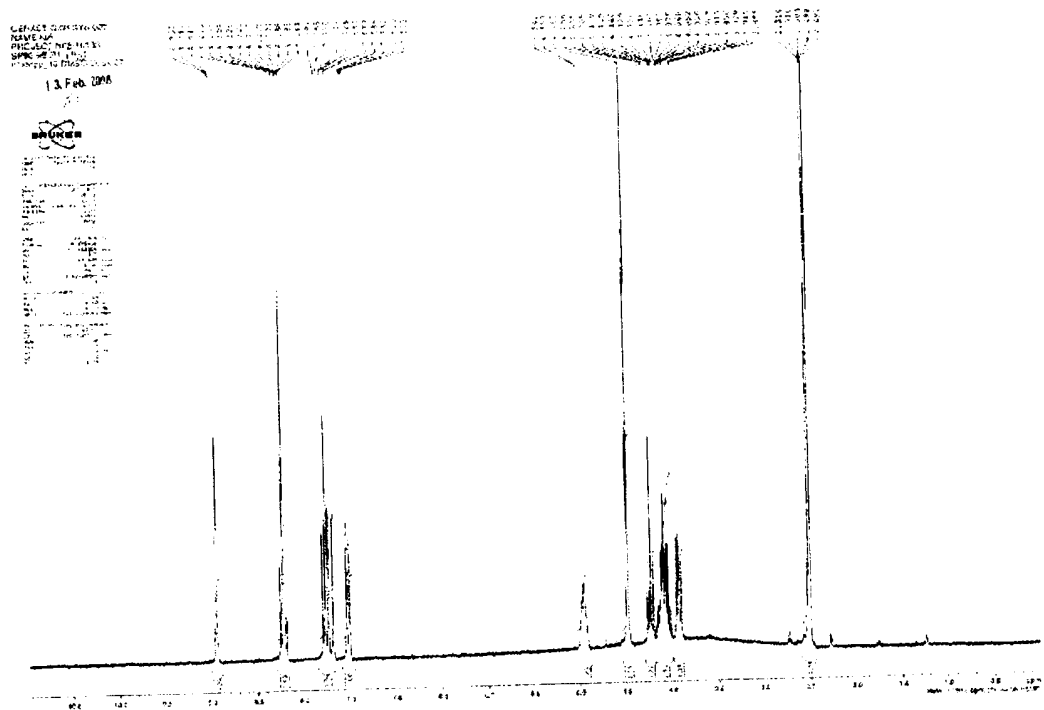


FIGURA 4



• •



FIGURA 6

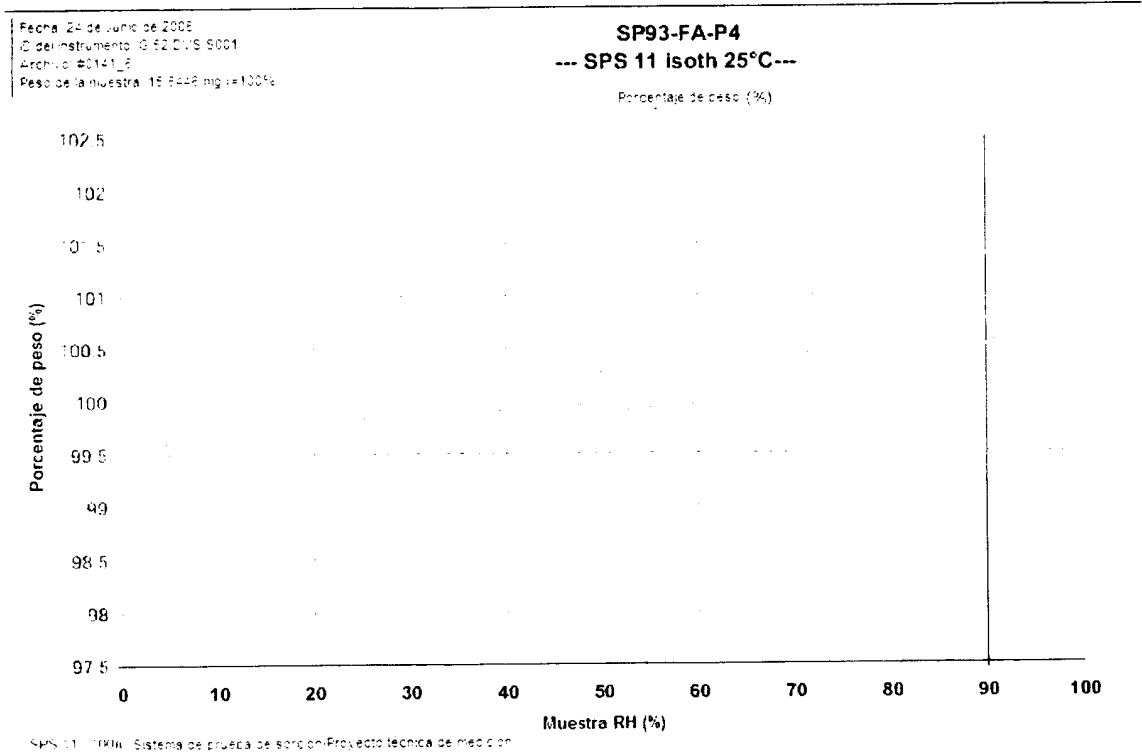


FIGURA 7

Comprimido de Fosfato Torezolid, 200 mg, Esquema del Proceso de Elaboración

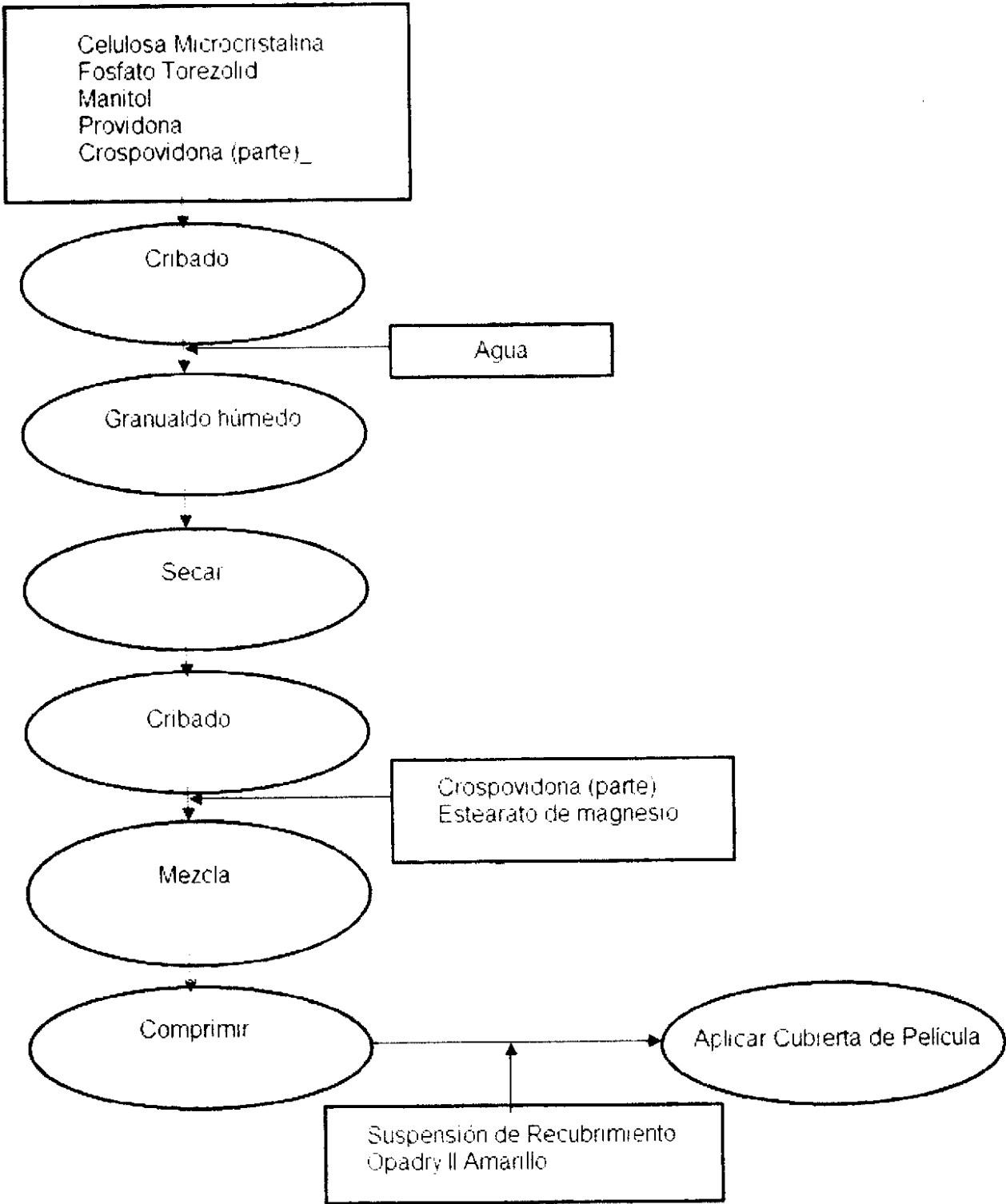


FIGURA 8

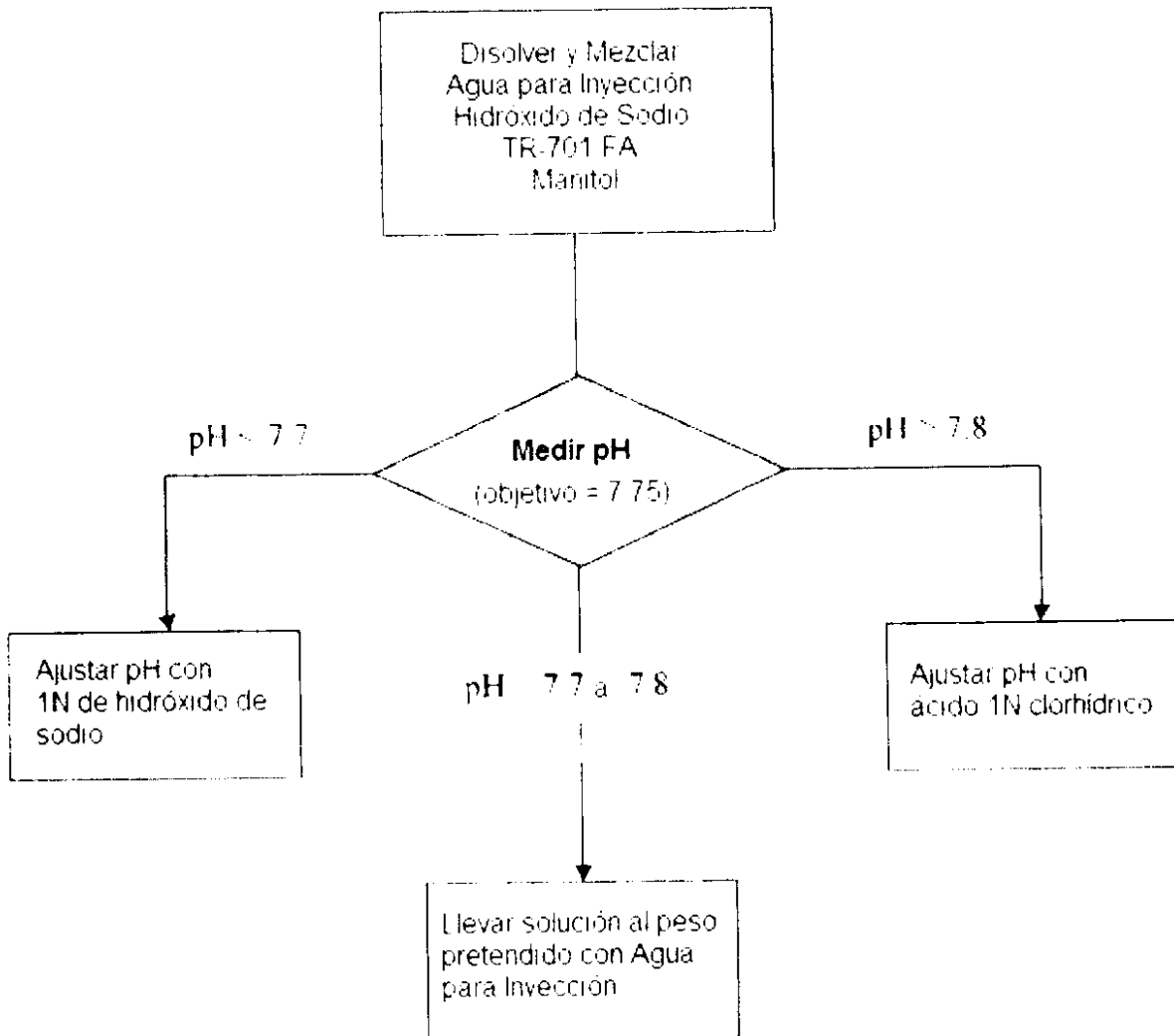
ESQUEMA DEL PROCESO DE ELABORACIÓN PARA EL TR-701 FA SOLUCIÓN COMPUESTA
PARA LIOFILIZACIÓN

FIGURA 9

ESQUEMA DEL PROCESO DE ELABORACIÓN PARA EL TR-701 FA PARA INYECCIÓN, 200 MG/VIAL: FILTRACIÓN ESTÉRIL, RELLENADO, Y LIOFILIZACIÓN

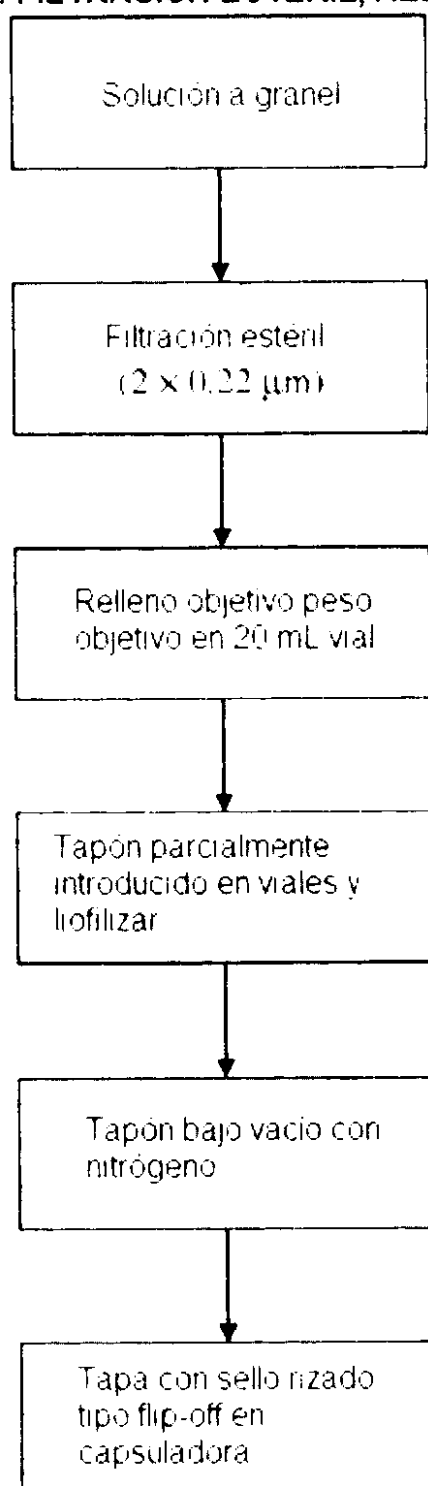


FIGURA 10

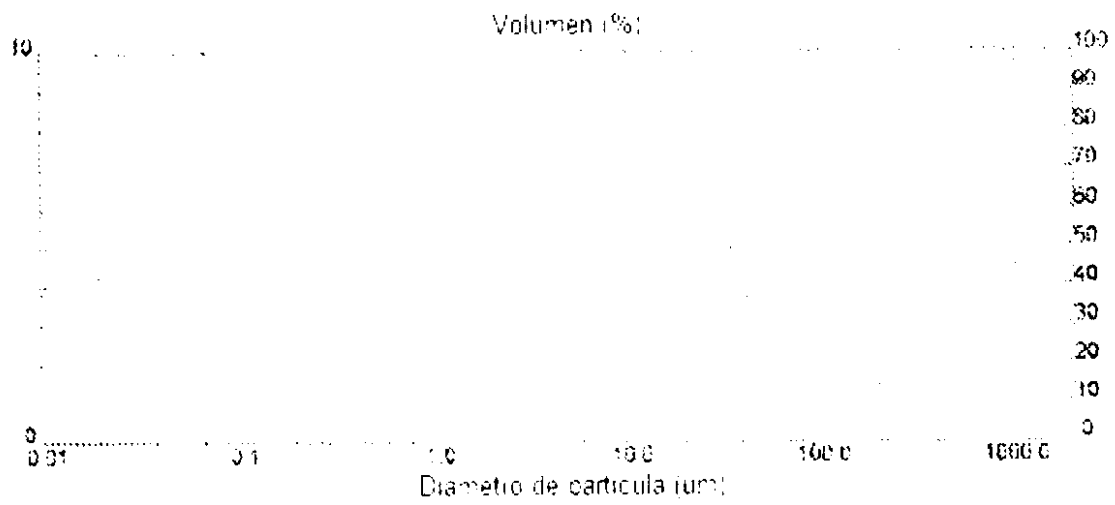


FIGURA 11

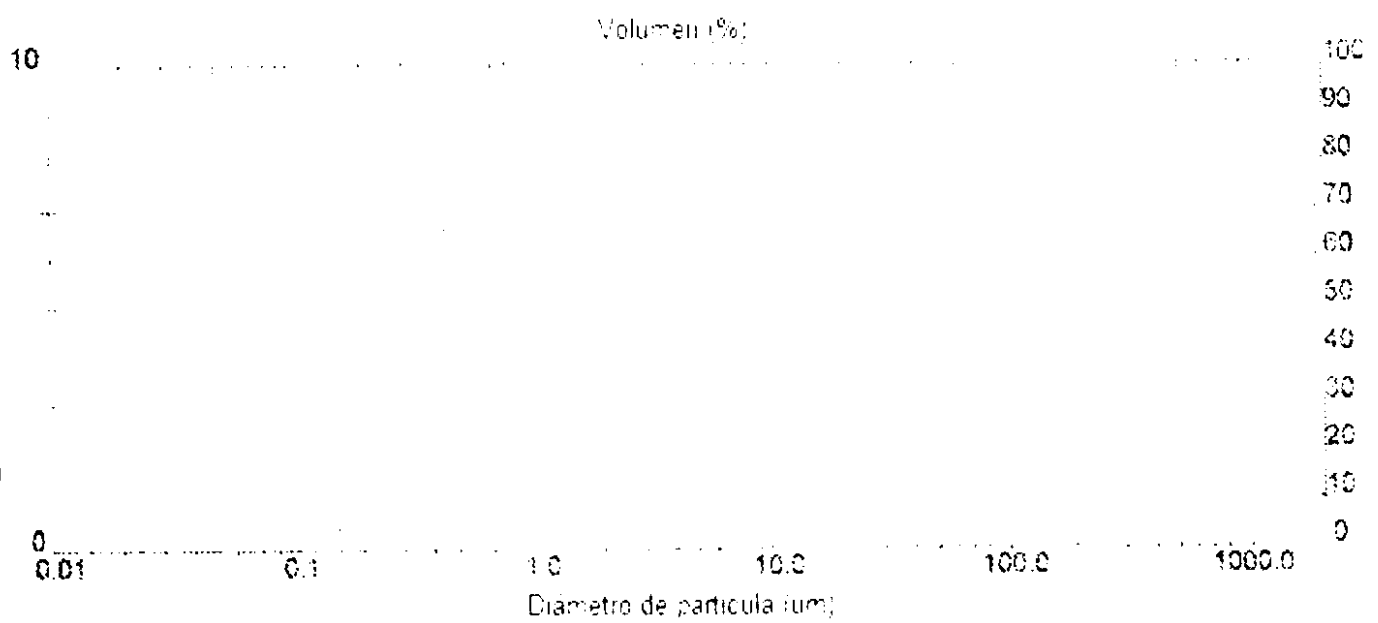
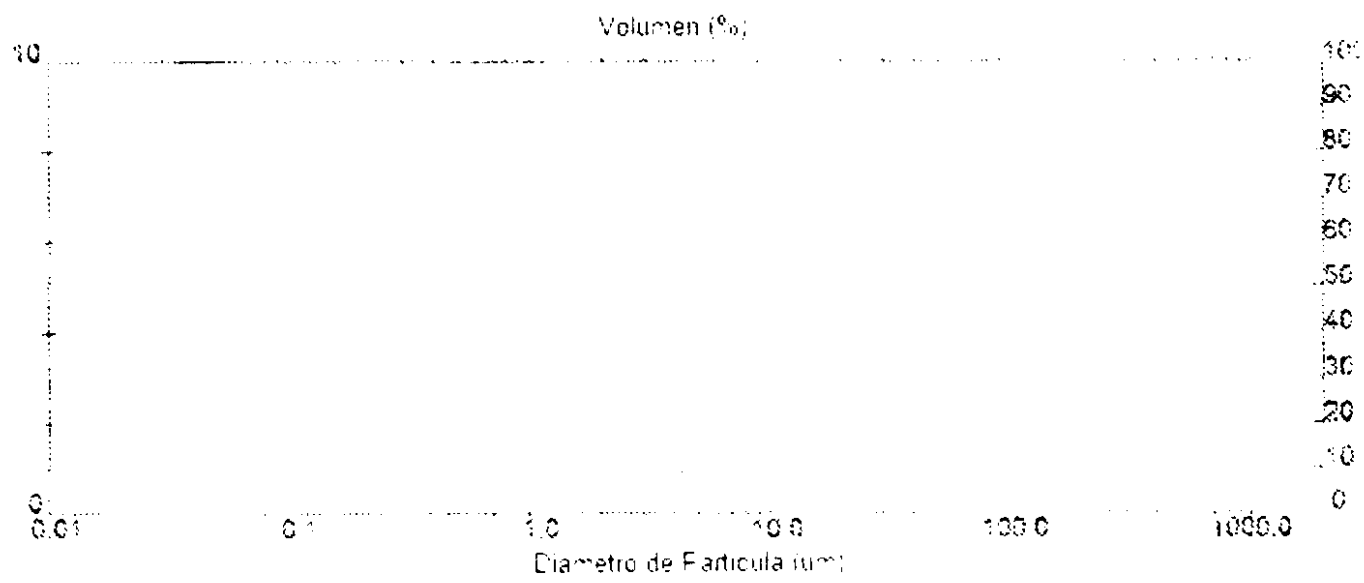
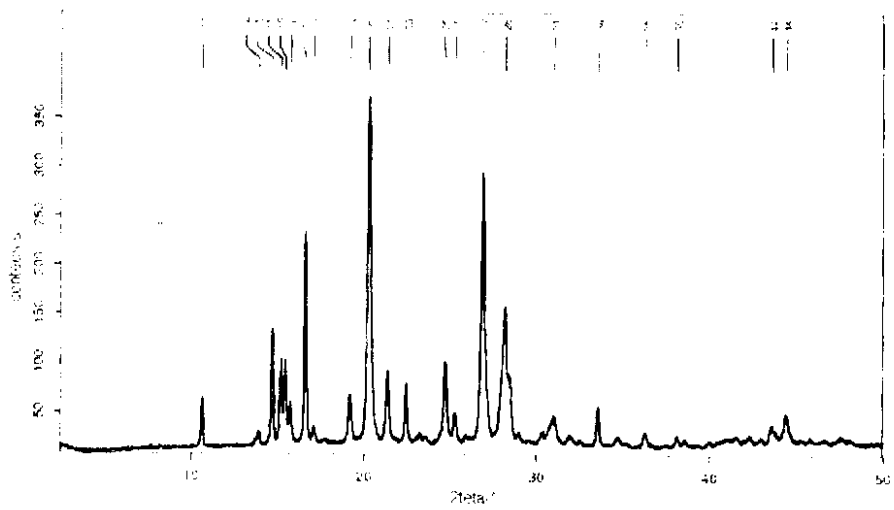
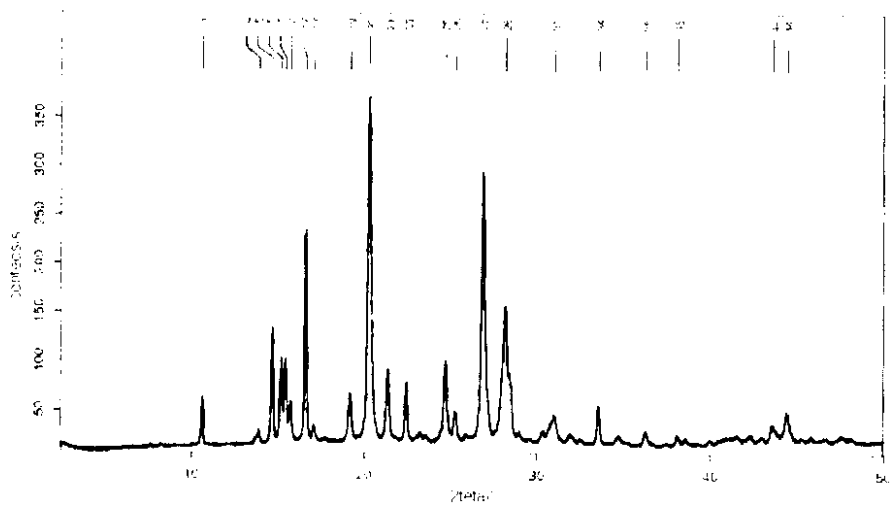


FIGURA 12



8492681
020310

FIGURA 2**FIGURA 2**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **TRIUS THERAPEUTICS**

(72) Inventor(es) **Katharina REICHENBACHER; Robert J. DUGUID; Jacqueline A. SIMSON; Douglas PHILLIPSON**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
ESTADOUNIDENSE	61/149,402	03/02/2009	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **12/08/2010**

Fecha de presentación de la solicitud: **03/02/2010**

N° publicación: **WO 2010/091131**

No. de solicitud: **PCT/US2010/023122**

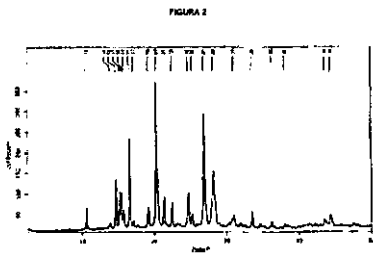
(54) Título: **FORMA CRISTALINA DEL FOSFATO DE DIHIDROGENO R)-3-(4-(2-(2-METILTETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-5-IL)-3-FLUOROFENIL)-5-HIDROXIMETIL OXAZOLIDIN-2-ONA**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) TRIUS THERAPEUTICS			
(72) Inventor(es) Katharina REICHENBACHER; Robert J. DUGUID; Jacqueline A. SIMSON; Douglas PHILLIPSON			
(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
ESTADOUNIDENSE	61/149,402	03/02/2009	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 12/08/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 03/02/2010		No. de publicación: WO 2010/091131	
No. de solicitud: PCT/US2010/023122			



(54) Titulo: **FORMA CRISTALINA DEL FOSFATO DE DIHIDROGENO R)-3-(4-(2-(2- METILTETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-5-IL)-3-FLUOROFENIL)-5- HIDROXIMETIL OXAZOLIDIN-2-ONA**

Resumen:
Fosfato de di-hidrógeno cristalino, purificado (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona, caracterizado porque tiene una pureza de al menos aproximadamente 96% en peso.

125

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐