



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-32190

54. TÍTULO

Antibioticos de Glicopeptidón - Cefalosporina

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 501/00

71. SOLICITANTE

Theravance, inc.

DOMICILIO

*San Francisco, Estado de California
Estados Unidos de A.*

74. APODERADO

*Jose Antonio Iloroda
T.P. 10.784*

22. BOGOTÁ, D. C.,

05 Abr 2004



04 032190 00

SUPERINTENDENCIA Y CLERATO
Radicación : 04032190 00000000 Folios: 176
Fecha (CTE): 2004-04-05 17:27:25
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISIÓN DE MARCAS CREATIVAS

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: THERAVANCE INC. Dirección: 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>17.159.681</u> TP <u>10.784</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: FATHEREE, Paul; LINSELL, Martin, S.; LONG, Daniel, D.; MARQUESS, Daniel; MORAN, Edmund, J.; NODWELL, Matthew, B.; TURNER, S., Derek y AGGEN, James. Dirección: 921 Minnesota Street, San Francisco, CA 94107; 802 East 18th Avenue, San Mateo, CA 94402; 3855 21st Street #3, San Francisco, CA 94114; 2037 Touraine Lane, Half Moon Bay, CA 94019; 131 Chaves, San Francisco, CA 94127; # 8, 1346 Cotton Drive Vancouver, British Columbia V5L 3T7; 804 Fell Street, San Francisco, CA 94117; 1311 California Drive Burlingame, California 94010. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Canada		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US02/32534</u> Fecha: <u>11/10/02</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/031449 A2</u> Fecha: <u>17/04/03</u>			
6 Título (54) "ANTIBIOTICOS DE GLICOPEPTIDO-CEFALOSPORINA ENTRECRUZADOS "			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 501/00 <u>A61K31/545</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 12.10.2001	(31) Número de Solicitud 60/328,889
9 Comprobante de Pago No. <u>04-20,644</u> Fecha: <u>Marzo 12 de 2004</u>			

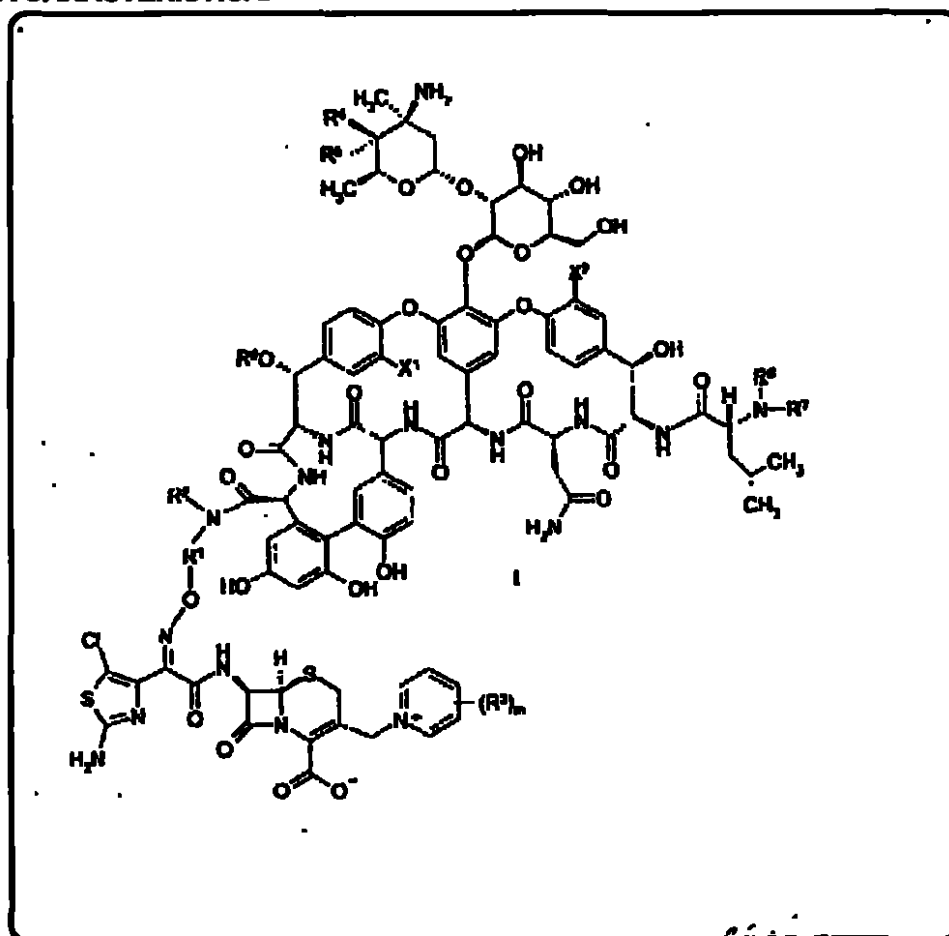
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones y Notificaciones de cambio de dirección de los Inventores Linsell, Martin, S.; Nodwell, Matthew, B.; Turner, S., Derek y Aggen, James. con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLORENDA

FIRMA:

C.C. 17.159.661 Bta. T.P. 10.784

B

SECRETARIA Y COMERCIO
Radicación: 04032150 63900000
Fecha (ACB): 2004-04-03 17:27:25
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE HACT 411 PRESENTA
Dependencia: MEC DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 20,644
FECHA : MARZO 12 DE 2004

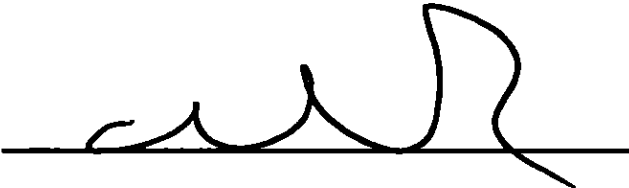
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	21917353	12/03/2004	5,829,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422,000.
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

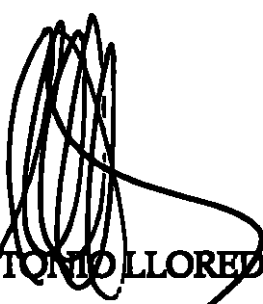
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



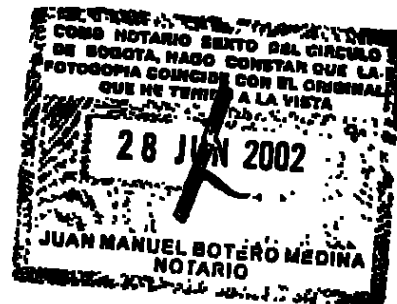
JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 20020624-389
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: JOSE ANTONIO
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA
LLOREDA por THERAVANCE, INC.

Documento escrito en inglés y en español, dado y firmado este día 15 de abril de
2.002 por David E. Boune.



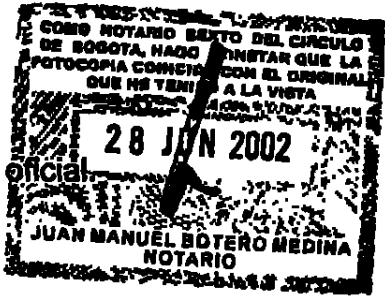
En una hoja con borde rojo, aparece lo siguiente:

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DE CALIFORNIA.

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 15 de abril de 2002, ante mí, Joyce Cohen, Notario Público, compareció personalmente David E. Boune, a quien conozco personalmente que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloço mi firma y sello oficial.



(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

Aparece el sello del Notario.
JOYCE COHEN
Comisión # 1223928

5

Notario Público – California

CONDADO DE SAN MATEO

Mi Comisión Espira el 11 de junio de 2.003

_____ OPCIONAL _____

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder

Fecha del Documento: (en blanco)

Número de Páginas: 1

Signatario Diferente al Nombrado Arriba: (en blanco)

Competencia Reclamada por el Signatario

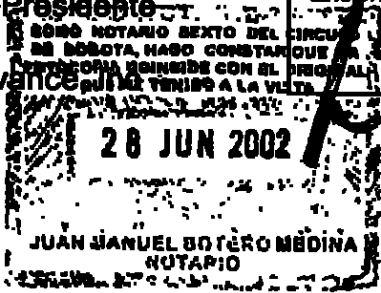
Nombre del Signatario: Boone

X Funcionario Corporativo – Cargo(s): Vicepresidente

El Signatario Está Representando a: Theravance, Inc.

HUELLA PULGAR
DERECHO DEL
SIGNATARIO

Extremo pulgar aquí



6

Estado de California

Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Anita Encobar
471096

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por Joyce Cohen

3. actuando Notario Público, Estado de California

4. y lleva el sello/estampilla de Joyce Cohen, Notario Público, Estado de California

NO SE ADECUA
RESPECTUANDO DEL TEXTO
2002 JUN 26 A 11:40
DE LEGALIZACION
ESTADO DE CALIFORNIA

Certificado

5. en Sacramento, California

6. el 1 de mayo de 2002

7. Por Sub-Secretario de Estado, Estado de California

8. No. 122971

9. Timbre/Sello

El Gran Sello del Estado de California.

10. Firma

(firma: ilegible)

Bill Jones

Secretario de Estado

POR (firma: ilegible)

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Encobar de Tamayo
ANITA ENCOBAR DE TAMAYO

CERTIFICACION

El suscrito, Bradford J. Shafer, siendo el Secretario debidamente nombrado y calificado de Theravance, Inc., una corporación de Delaware, mediante el presente certifica que los siguientes detalles fueron extraídos de los Artículos de Incorporación de la corporación:

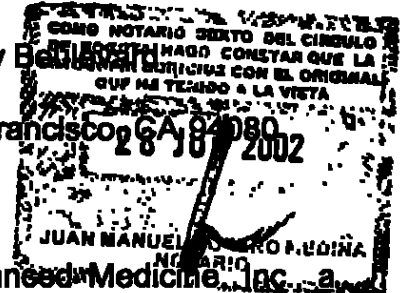
Que Theravance, Inc., fue incorporada en el Estado de Delaware el 19 de noviembre de 1.996.

Que el nombre y dirección es:

Theravance, Inc.,

901 Gateway Boulevard

South San Francisco, CA 94080



Que el nombre de la corporación fue cambiado de Advanced Medicine, Inc., a Theravance, Inc., el 3 de abril de 2.002 registrando en el Estado de Delaware un Certificado de Propiedad y Fusión que fusiona a Theravance, Inc., en Advanced Medicine, Inc. y efectuando el cambio de nombre por medio de la siguiente resolución contenida ahí;

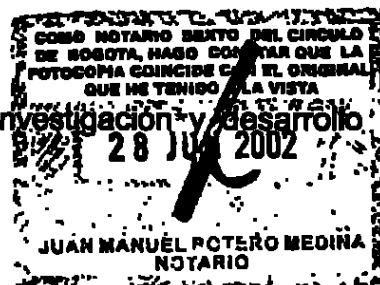
ADEMAS SE RESUELVE, que según la efectividad de la Fusión, el

nombre de la Compañía se cambiará a "Theravance, Inc." y el Artículo I del Certificado de Incorporación de la Compañía Expresado de Nuevo será enmendado para que lea de la siguiente manera:

"El nombre de la corporación es Theravance, Inc."

Que Theravance, Inc. está autorizada para emitir dos clases de acciones para ser designadas, respectivamente, "Acciones Comunes" y "Acciones de Preferencia". El número total de acciones que Theravance, Inc. está autorizada para emitir es 160.000.000 acciones, 110.000.000 acciones de las cuales serán Acciones Comunes y 50.000.000 acciones serán Acciones de Preferencia, cada una con un valor a la par de \$0.01 por acción.

Que la actividad principal de Theravance, Inc. es la investigación y desarrollo farmacéutico.



Además certifico que Theravance, Inc. es actualmente una corporación existente según las leyes del Estado de Delaware.

Fecha: 28 de mayo de 2002.

(firma: ilegible)

Bradford J. Shafer, Secretario

Estado de California

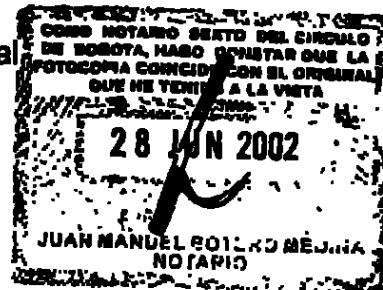
Condado de San Mateo

El 28 de mayo de 2.002, ante mí, Joyce Cohen, Notario Público, compareció personalmente Bradford J. Shafer, a quien conozco personalmente (o me demostró con base en evidencia satisfactoria) que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento y reconoció ante mí que él ejecutó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actúo, ejecutó el documento.

Fechado: 28 de mayo de 2.002

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial

(firma: ilegible)



Aparece el sello del Notario.

JOYCE COHEN

Comisión # 1223928

Notario Público – California

CONDADO DE SAN MATEO

Mi Comisión Espira el 11 de junio de 2.003

Estado de California
Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

4714097
J. Escobar
NOTARIO PUBLICO
ESTADO DE CALIFORNIA
LAS FUENTES, CALIFORNIA

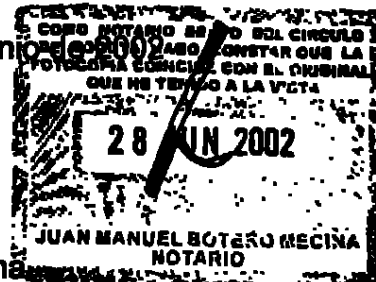
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Joyce Cohen
3. actuando Notario Público, Estado de California
4. y lleva el sello/estampilla de Joyce Cohen, Notario Público, Estado de California

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TRABAJO
2002 JUN 26 A 11:40
OFICINA DE LEGALIZACIONES
ESTADO DE CALIFORNIA D.C.

Certificado

5. en Sacramento, California
6. el 15 de junio de 2002
7. Por Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8. No. 126517
9. Timbre/Sello
El Gran Sello del Estado de California.
10. Firma (firma: ilegible)

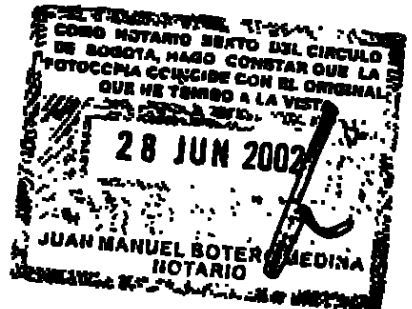


Bill Jones
Secretario de Estado
POR (firma: ilegible)

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
J. Escobar de Tamayo
J. ESCOBAR DE TAMAYO

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 24 de junio de 2002, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



State of California

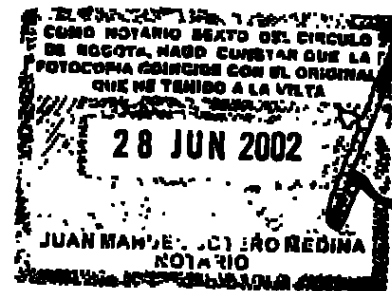
SECRETARY OF STATE APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Joyce Cohen*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Joyce Cohen, Notary Public,
State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of June 2002*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 126517*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature

Bill Jones
BILL JONES
Secretary of State

BY *Staci McElyea*

CERTIFICATION

The undersigned, Bradford J. Shafer, being the duly elected and qualified Secretary of Theravance, Inc., a Delaware corporation, does hereby certify that the following particulars were extracted from the Articles of Incorporation of the corporation:

That Theravance, Inc. was incorporated in the State of Delaware on November 19, 1996.

That the name and address is: Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080

That the corporation's name was changed from Advanced Medicine, Inc. to Theravance, Inc. on April 3, 2002 by filing with the State of Delaware a Certificate of Ownership and Merger merging Theravance, Inc. into Advanced Medicine, Inc. and effecting the name change by the following resolution contained therein:

RESOLVED FURTHER, that upon the effectiveness of the Merger, the name of the Company shall be changed to "Theravance, Inc." and Article I of the Restated Certificate of Incorporation of the Company shall be amended to read as follows:

"The name of the corporation is Theravance, Inc."

That Theravance, Inc. is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares that Theravance, Inc. is authorized to issue is 160,000,000 shares, 110,000,000 shares of which shall be Common Stock and 50,000,000 shares shall be Preferred Stock, each with a par value of \$0.01 per share.

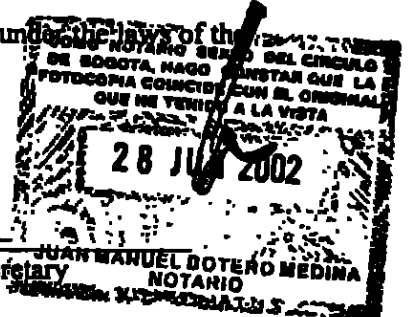
That the principal activity of Theravance, Inc. is pharmaceutical research and development.

I further certify that Theravance, Inc. is a currently existing corporation under the laws of the State of Delaware.

Dated: May 10, 2002.
25,

(BJS)

Bradford J. Shafer
Bradford J. Shafer, Secretary



STATE OF CALIFORNIA
COUNTY OF SAN MATEO

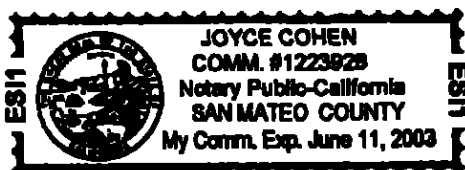
(JC)

ON May 10, 2002, before me, Joyce Cohen, personally appeared Bradford J. Shafer, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

Dated May 28, 2002

Witness my hand and official seal.

Signature Joyce Cohen



15

State of California

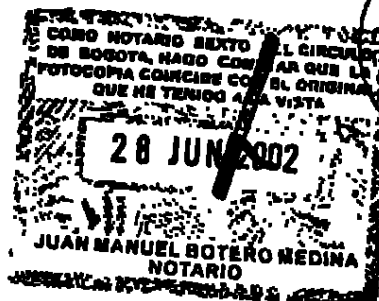
SECRETARY OF STATE
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Joyce Cohen*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Joyce Cohen, Notary Public,
State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 1st day of May 2002*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 122971*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature

Bill Jones
BILL JONES
Secretary of State

BY *Oatha*

ALIF RNIA ALL-PURPOSE ACKN WLEDGMENT

State of California

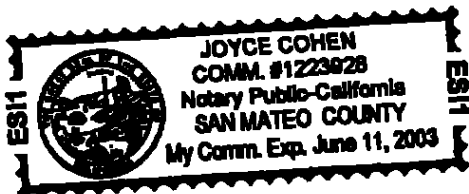
County of San Mateo

} ss.

On April 15, 2002 before me, Joyce Cohen, Notary Public

personally appeared David E Boone

- ☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence



to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Joyce Cohen
(Signature of Notary Public)

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney

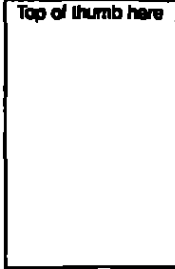
Document Date: _____ Number of Pages: 2

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

- Signer's Name: Boone
- ☐ Individual
☒ Corporate Officer — Title(s): Vice President
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: Theravance, Inc.



Los abajo firmados,

THERAVANCE, INC., una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América con domicilio en
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

The undersigned,

THERAVANCE, INC., a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America.
of 901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular objeciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, perdonar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act as our legal representatives as well as our attorneys, to appear before the competent judges, to submit to arbitration, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents or any one of them appointed may do for us.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 15 day of April, 2002

David E. Boone

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Expediente No		04032190	No de Folia
Item		No de unidades	18
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	X	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

bservaciones:

No contiene Arte Fino/

Folio 18: Arte Final

Folio 19 y 20 Extracto de Publicación

Folio 21 Tarjeta Autor

Folio 22 Tarjeta Temática

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente P-133-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 02/32534	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11/10/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 12/10/2001
Solicitante THERAVANCE, INC.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/US 02/32534
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D501/00 C07K9/00 C07D501/20 A61K31/545 A61K38/04 A61P31/00 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D C07K A 61K A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, WPI Dato, PAJ, CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 00 39156 A (ADVANCED MEDICINE INC; LINSELL MARTIN SHERINGHAM (US); MU YONGOI () 6 de julio de 2000 (2000-07-06) reivindicaciones	1, 17-23
A	WO 99 42476 A (ADVANCED MEDICINE INC) 26 de agosto de 1999 (1999-08-26) reivindicaciones	1, 17-23
—/—		
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
24 de Junio de 2003	10/07/2003	
Nombre y dirección del correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Chouly, J	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/32534

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 86, no. 5, 31 de enero de 1977 (1977-01-31) Columbus, Ohio, US; resumen no. 26406, HAMMES W.P.: "Biosíntesis del peptidoglican en Gaffkya homari. El modo de acción de la penicilina G y mecillinam" XP002245292 resumen & EUR. J. BIOCHEM., Vol.70, no. 1, 1976, páginas 107-113,	1,19
A	WO 99 64049 A (ADVANCED MEDICINE INC; GRIFFIN JOHN H (US); MORAN EDMUND J (US); C) 16 de diciembre de 1999 (1999-12-16) citado en la aplicación de reivindicación	1, 17-23
A	US 5 693 791 A (TRUETT WILLIAM L) 2 de diciembre de 1997 (1997-12-02) citado en la aplicación de reivindicaciones	1, 17-23

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

 Solicitud Internacional No.
 PCT/US 02/32534

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

 1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 20-22 están dirigidas al método de tratamiento del cuerpo humano/animal el reporte ha sido llevado a cabo y basado de los efectos venidos de composición y compuesto.

 2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

 3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

 1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

 2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

 3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

 4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US02/32534

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0039156 A	06-07-2000	AU 3127300 A	31-07-2000
		BR 9914221 A	26-06-2001
		CA 2336445 A1	06-07-2000
		CN 1315961 T	03-10-2001
		EP 1140993 A1	10-10-2001
		JP 2002533472 T	08-10-2002
		NO 20006323 A	12-02-2001
		PL 348451 A1	20-05-2002
		SG 87877 A1	16-04-2002
		US 2003060598 A1	27-03-2003
		WO 0039156 A1	06-07-2000
		US 6392012 B1	21-05-2002
		US 6444786 B1	03-09-2002
		US 6455669 B1	24-09-2002
		ZA 200007222 A	06-03-2002
WO 9942476 A	26-08-1999	AU 3307399 A	06-09-1999
		CA 2318394 A1	26-08-1999
		EP 1060189 A1	20-12-2000
		FR 2778184 A1	05-11-1999
		IT T0990134 A1	20-08-1999
		WO 9942476 A1	26-08-1999
		US 6518242 B1	11-02-2003
		ZA 9901412 A	22-08-2000
WO 9964049 A	16-12-1999	AU 4426399 A	30-12-1999
		AU 4426699 A	30-12-1999
		AU 4428899 A	30-12-1999
		AU 4430599 A	30-12-1999
		AU 4543699 A	30-12-1999
		AU 4543799 A	30-12-1999
		AU 4543899 A	30-12-1999
		AU 4551699 A	30-12-1999
		AU 4551799 A	30-12-1999
		AU 4551899 A	30-12-1999
		AU 4674599 A	30-12-1999
		AU 4677199 A	30-12-1999
		AU 4677399 A	30-12-1999
		AU 4818099 A	30-12-1999
		CA 2316999 A1	16-12-1999
		CA 2318547 A1	16-12-1999
		CA 2319080 A1	16-12-1999
		CA 2319120 A1	16-12-1999
		CA 2319474 A1	16-12-1999
		CA 2319477 A1	16-12-1999
		CA 2319495 A1	16-12-1999
		CA 2319761 A1	16-12-1999
		CA 2320241 A1	16-12-1999
		CA 2320290 A1	16-12-1999
		CA 2321162 A1	16-12-1999
		CA 2321166 A1	16-12-1999
		CA 2321190 A1	16-12-1999
		CA 2321274 A1	16-12-1999
		EP 1083919 A1	21-03-2001
		EP 1083920 A1	21-03-2001
		EP 1085845 A2	28-03-2001
		EP 1085861 A1	28-03-2001
		EP 1083894 A1	21-03-2001

**Solicitud Internacional No.
PCT/US02/32534**

26-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P-133-PCT	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 02/ 32534	International filing date (day/month/year) 11/10/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 12/10/2001
Applicant THERAVANCE, INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

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



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

C The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

26

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D501/00 C07K9/00 C07D501/20 A61K31/545 A61K38/04
A61P31/00

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)

IPC 7 C07D C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation is 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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 39156 A (ADVANCED MEDICINE INC ;LINSELL MARTIN SHERINGHAM (US); MU YONGQI () 6 July 2000 (2000-07-06) claims	1,17-23
A	WO 99 42476 A (ADVANCED MEDICINE INC) 26 August 1999 (1999-08-26) claims	1,17-23
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Paternal family members are listed in 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

- "f"** 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
- "g"** 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
- "h"** 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
- "i"** document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 2003

Date of mailing of the international search report

10/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 86, no. 5, 31 January 1977 (1977-01-31) Columbus, Ohio, US; abstract no. 26406, HAMMES W.P.: "Biosynthesis of peptidoglycan in Gaffkya homari. The mode of action of penicillin G and mecillinam" XP002245292 abstract & EUR. J. BIOCHEM., vol. 70, no. 1, 1976, pages 107-113,	1,19
A	WO 99 64049 A (ADVANCED MEDICINE INC ;GRIFFIN JOHN H (US); MORAN EDMUND J (US); C) 16 December 1999 (1999-12-16) cited in the application claims	1,17-23
A	US 5 693 791 A (TRUETT WILLIAM L) 2 December 1997 (1997-12-02) cited in the application claims	1,17-23

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 20-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/US 02/32534

29

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0039156	A	06-07-2000	AU 3127300 A 31-07-2000
			BR 9914221 A 26-06-2001
			CA 2336445 A1 06-07-2000
			CN 1315961 T 03-10-2001
			EP 1140993 A1 10-10-2001
			JP 2002533472 T 08-10-2002
			NO 20006323 A 12-02-2001
			PL 348451 A1 20-05-2002
			SG 87877 A1 16-04-2002
			US 2003060598 A1 27-03-2003
			WO 0039156 A1 06-07-2000
			US 6392012 B1 21-05-2002
			US 6444786 B1 03-09-2002
			US 6455669 B1 24-09-2002
			ZA 200007222 A 06-03-2002
WO 9942476	A	26-08-1999	AU 3307399 A 06-09-1999
			CA 2318394 A1 26-08-1999
			EP 1060189 A1 20-12-2000
			FR 2778184 A1 05-11-1999
			IT T0990134 A1 20-08-1999
			WO 9942476 A1 26-08-1999
			US 6518242 B1 11-02-2003
			ZA 9901412 A 22-08-2000
WO 9964049	A	16-12-1999	AU 4426399 A 30-12-1999
			AU 4426699 A 30-12-1999
			AU 4428899 A 30-12-1999
			AU 4430599 A 30-12-1999
			AU 4543699 A 30-12-1999
			AU 4543799 A 30-12-1999
			AU 4543899 A 30-12-1999
			AU 4551699 A 30-12-1999
			AU 4551799 A 30-12-1999
			AU 4551899 A 30-12-1999
			AU 4674599 A 30-12-1999
			AU 4677199 A 30-12-1999
			AU 4677399 A 30-12-1999
			AU 4818099 A 30-12-1999
			CA 2316999 A1 16-12-1999
			CA 2318547 A1 16-12-1999
			CA 2319080 A1 16-12-1999
			CA 2319120 A1 16-12-1999
			CA 2319474 A1 16-12-1999
			CA 2319477 A1 16-12-1999
			CA 2319495 A1 16-12-1999
			CA 2319761 A1 16-12-1999
			CA 2320241 A1 16-12-1999
			CA 2320290 A1 16-12-1999
			CA 2321162 A1 16-12-1999
			CA 2321166 A1 16-12-1999
			CA 2321190 A1 16-12-1999
			CA 2321274 A1 16-12-1999
			EP 1083919 A1 21-03-2001
			EP 1083920 A1 21-03-2001
			EP 1085845 A2 28-03-2001
			EP 1085861 A1 28-03-2001
			EP 1083894 A1 21-03-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/US 02/32534

30

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9964049	A	EP 1086065 A1	28-03-2001
		EP 1085846 A2	28-03-2001
		EP 1124528 A1	22-08-2001
		EP 1003541 A1	31-05-2000
		EP 1005356 A1	07-06-2000
		EP 0989857 A1	05-04-2000
		EP 1085891 A1	28-03-2001
		EP 1143991 A2	17-10-2001
		EP 1085893 A1	28-03-2001
		JP 2002517422 T	18-06-2002
		JP 2002517423 T	18-06-2002
		JP 2002517458 T	18-06-2002
		JP 2002517465 T	18-06-2002
		SG 80631 A1	22-05-2001
		SG 90053 A1	23-07-2002
		WO 9963994 A1	16-12-1999
		WO 9964032 A1	16-12-1999
US 5693791	A	02-12-1997	US 5905144 A 18-05-1999

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
17 de Abril de 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/031449 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: C07D 501/00, C07K 9/00, C07D 501/20, A61K 31/545, 38/04, A61P 31/00

(74) Agentes: BOONE, David, E. et al.; Theravance, Inc., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/32534

Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 11 de Octubre de 2002 (11.10.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasíatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Información de Prioridad:
60/328,889 12 de octubre de 2001 (12.10.2001) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): THERAVANCE, INC. [US/US]; 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).

Publicado:

(72) Inventor: s

(72) Inventores/solicitantes (para Estados Unidos solamente): FATHEREE, Paul [US/US]; 921 Minnesota Street, San Francisco, CA 94107 (US). LINSELL, Martin, S. [GB/US]; 37 Coso Avenue, San Francisco, CA 94110 (US). LONG, Daniel, D. [GB/US]; 3855 21ST Street #3, San Francisco, CA 94114 (US). MARQUESS, Daniel [GB/US]; 2037 Touraine Lane, Half Moon Bay, CA 94019 (US). MORAN, Edmund, J. [CA/US]; 131 Chaves, San Francisco, CA 94127 (US). NODWELL, Matthew, B. [CA/US]; 1221 Masonic Avenue, Apt # 12, San Francisco, CA 94117 (US). TURNER, S., Derek [US/US]; 77 Paloma Avenue, Apt. 37, Pacifica, CA 94044 (US). AGGEN, James [US/US]; 1105 Bayswater Avenue #1, Burlingame, CA 94010 (US)

-- Sin reporte de Búsqueda Internacional y para ser republicado bajo el recibo de ese reporte

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: ANTIBIOTICOS DE GLICOPEPTIDO-CEFALOSPORINA ENTRECRUZADOS

(57) Resumen: Esta invención provee compuestos de glicopeptido-cefalosporina entrecruzados y sales farmacéuticamente aceptables de estos que son útiles como antibióticos. Esta invención también provee composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos; métodos para el tratamiento de infecciones bacteriales en un mamífero usando dichos compuestos; y los procesos e intermediarios útiles para la preparación de dichos compuestos.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 April 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/031449 A2

(51) International Patent Classification: C07D 501/00,
C07K 9/00, C07D 501/20, A61K 31/545, 38/04, A61P
31/00

*TURNER, S., Derek [US/US]; 77 Paloma Avenue, Apt.
37, Pacifica, CA 94044 (US). AGGEN, James [US/US];
1105 Baywater Avenue #1, Burlingame, CA 94010 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/32534

(74) Agents: BOONE, David, E. et al.; Theravance, Inc., 901
Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).

(22) International Filing Date: 11 October 2002 (11.10.2002)

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 60/328,889 12 October 2001 (12.10.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): THER-
AVANCE, INC. [US/US]; 901 Gateway Boulevard, South
San Francisco, CA 94080 (US).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KR, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): EATHEREE, Paul
[US/US]; 921 Minnesota Street, San Francisco, CA 94107
(US). LINSELL, Martha, S. [GB/US]; 37 Corso Avenue,
San Francisco, CA 94110 (US). LONG, Daniel, D.
[GB/US]; 3855 21st Street #3, San Francisco, CA 94114
(US). MARQUESS, Daniel [GB/US]; 2037 Tournaine
Lane, Half Moon Bay, CA 94019 (US). MORAN, Ed-
mund, J. [CA/US]; 131 Chavez, San Francisco, CA 94127
(US). NODWELL, Matthew, B. [CA/US]; 1221 Me-
sonic Avenue, Apt. #12, San Francisco, CA 94117 (US).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

WO 03/031449 A2

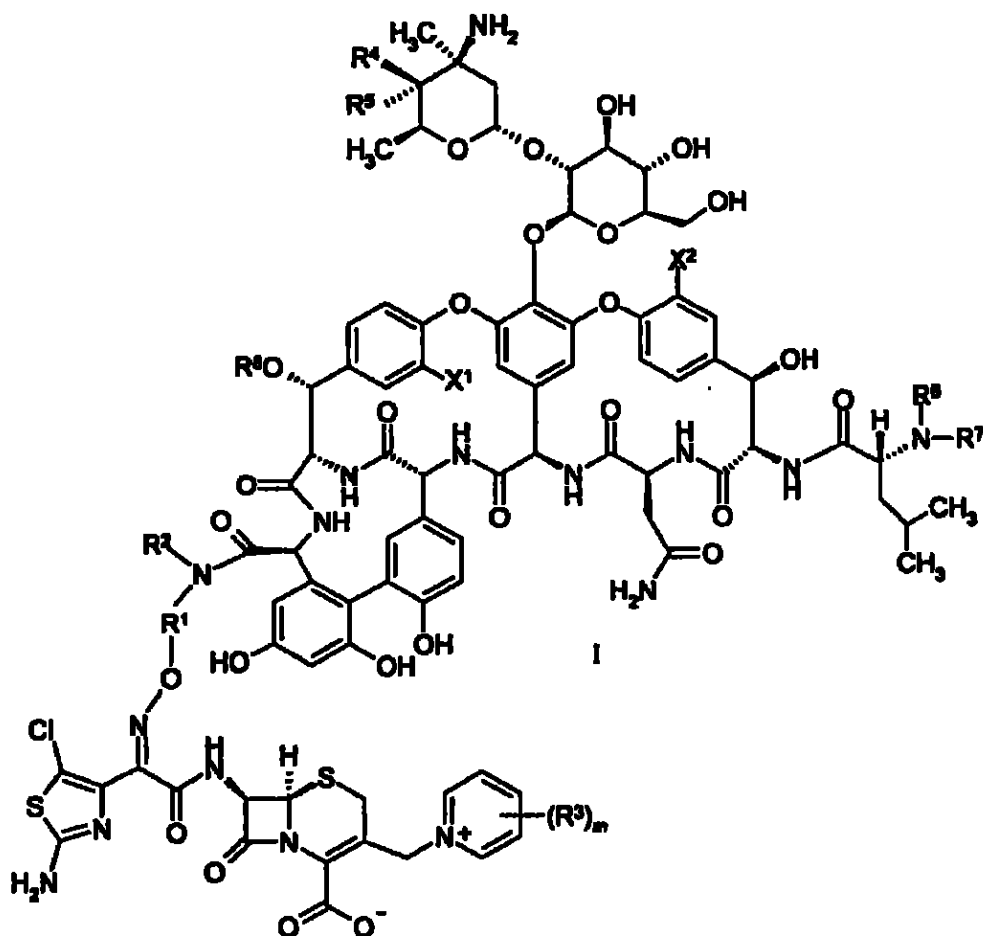
(54) Title: CROSS-LINKED GLYCOPEPTIDE-CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS

(57) Abstract: This invention provides cross-linked glycopeptide cephalosporin compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof which are useful as antibiotics. This invention also provides pharmaceutical compositions containing such compounds; meth-
ods for treating bacterial infections in a mammal using such compounds; and processes and intermediates useful for preparing such
compounds.

**CAPTULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X^1 y X^2 son independientemente seleccionados del grupo consistente de hidrógeno y cloro;

R^1 es $-Y^a-(W)_n-Y^b-$;

W es seleccionado del grupo consistente de $-O-$, $-N(R^d)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2$, cicloalquileo C_{3-6} , arileno C_6-10 y heteroarileno C_{2-6} ; donde cada grupo arileno, cicloalquileo y heteroarileno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^b ;

Y^a y Y^b son independientemente alquileo C_{1-5} , o cuando W es cicloalquileo, arileno o heteroarileno, Y^a y Y^b son independientemente seleccionados de un grupo consistente de un enlace covalente y alquileo C_{1-5} ; en donde cada grupo alquileo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, y $S(O)_2NR^dR^e$.

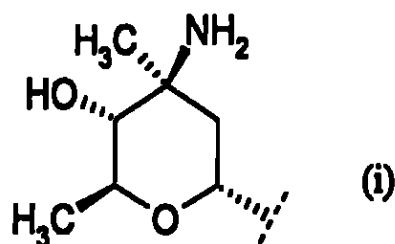
R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

Cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-6} , heterocíclico C_{3-6} y R^a ; o dos grupos adyacentes R^3 están unidos para formar alquileo C_{3-6} o $-O-(alquileo\ C_{1-6})-O-$; en donde cada grupo alquilo, alquileo, alquenilo y alquinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^a y R^c ; y cada grupo arilo, cicloarilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^b ;

Uno entre R^4 y R^5 es hidroxil y el otro es hidrógeno;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno o metilo;

R^8 es hidrógeno o un grupo de fórmula (i);



cada R^a es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-OR^d$, halo, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)R^e$, $-OC(O)NR^dR^e$,

$-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

cada R^b es independientemente seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y R^a ;

cada R^c es independientemente seleccionado del grupo consistente de cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; en donde cada grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_{1-6} y R^f ;

cada R^d y R^e es independientemente seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; o R^d y R^e están unidos, junto con los átomos a los que están adheridos, para formar un anillo heterocíclico C_{3-6} que tiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en donde cada grupo alquilo, alquenilo y alquilino está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^c y R^f ; y cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_{1-6} y R^f ;

cada R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-\text{OH}$, $-\text{OalquiloC}_{1-6}$, $-\text{SalquiloC}_{1-6}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquiloC}_{1-6})$, $-\text{N}(\text{alquiloC}_{1-6})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{alquiloC}_{1-6}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OalquiloC}_{1-6}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{alquiloC}_{1-6}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHalquiloC}_{1-6}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquiloC}_{1-6})_2$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 0 o 1.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde n es 0 y Y^a y Y^b son independientemente grupos alquileo C_{1-5} , en donde cada grupo alquileo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, y $S(O)_2NR^dR^e$.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde n es 0 y Y^a y Y^b están unidos juntos para formar un grupo $-(CH_2)_{2-8}$.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en donde n es 0 y Y^a y Y^b están unidos juntos para formar un grupo $-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_3$, $-(CH_2)_4$, $-(CH_2)_5$, o $-(CH_2)_6$.

5. El compuesto según la reivindicación 4, en donde n es 0 y Y^a y Y^b están unidos juntos para formar un grupo $-(CH_2)_3$.

6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde n es 1 y Y^a y Y^b son iguales o diferentes y cada uno es seleccionado de un grupo consistente de un enlace covalente y alquileo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, y $S(O)_2NR^dR^e$.

7. El compuesto según la Reivindicación 6, donde W es arileno C_{6-10} o $-O-$.

8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde n es 1 y Y^a y Y^b son ambos $-CH_2-$ y W es arileno C_{6-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^b .

9. El compuesto según la reivindicación 8, en donde W es fenileno.

10. El compuesto según la reivindicación 1, en donde n es 1 y Y^a y Y^b son ambos $-CH_2-CH_2-$ y W es $-O-$.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R^2 es hidrógeno.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde m es 0.

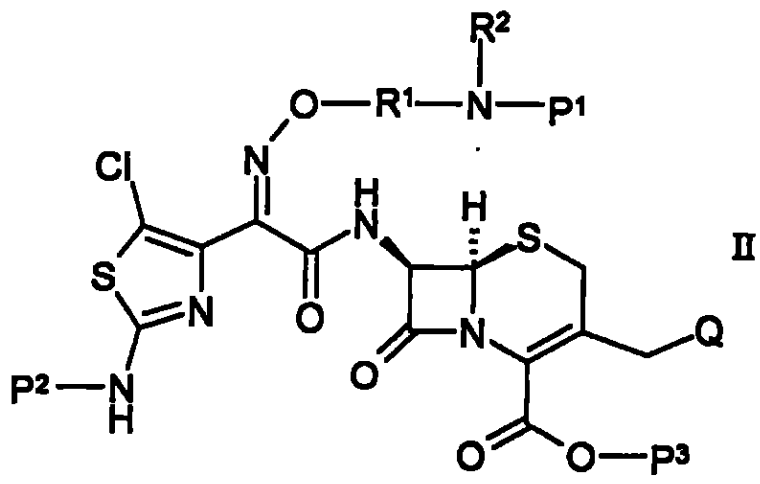
13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde m es 1 o 2 y cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-OR^d$, $-SR^d$, $-F$ o $-Cl$; o dos grupos R^3 adyacentes están juntos para formar alquileno C_{3-6} .

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde R^4 es hidroxilo, R^5 es hidrógeno, R^6 es hidrógeno; R^7 es metilo; R^8 es hidrógeno; y X^1 y X^2 son ambos cloro.

15. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R^1 es $-Y^a-(W)_n-Y^b-$, donde n es 0 y Y^a y Y^b están unidos juntos para formar un grupo $-(CH_2)_3-$; R^2 es hidrógeno; R^4 es hidroxilo, R^5 es hidrógeno, R^6 es hidrógeno; R^7 es metilo; R^8 es hidrógeno; X^1 y X^2 son ambos cloro y m es 0.

16. El compuesto según la reivindicación 1, donde R^4 es hidroxí, R^5 es hidrógeno, R^6 es hidrógeno; R^7 es metilo; R^8 es hidrógeno; X^1 y X^2 son ambos cloro; y R^1, R^2, R^3 y m son como se definió en la Tabla I.

17. Un compuesto de formula II:

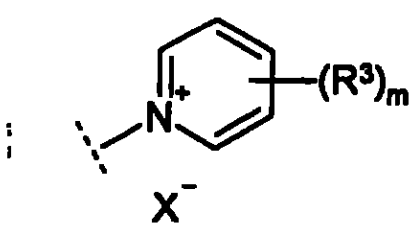


o una sal de este; en donde

P^1 y P^2 son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amino;

P^3 es hidrógeno o un grupo protector carboxi;

Q es un grupo saliente o un grupo de formula:



donde

R^1 es $-Y^a-(W)_m-Y^b-$;

W es seleccionado del grupo consistente de $-O-$, $-N(R^d)-$, $-S-$, $-S(O)-$,

$-\text{S}(\text{O})_2$, cicloalquileo C_{3-6} , arileno C_{6-10} y heteroarileno C_{2-9} ; donde cada grupo arileno, cicloalquileo y heteroarileno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^b ;

Y^a y Y^b son independientemente alquileo C_{1-5} , o cuando W es cicloalquileo, arileno o heteroarileno, Y^a y Y^b son independientemente seleccionados del grupo que consiste de un enlace covalente y alquileo C_{1-5} ; en donde cada grupo alquileo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de $-\text{OR}^d$, $-\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{CO}_2\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$.

R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

Cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} , heterocíclico C_{3-6} y R^a ; o dos grupos adyacentes R^3 están unidos para formar alquileo C_{3-6} o $-\text{O}(\text{alquileo } \text{C}_{1-6})-\text{O}-$; en donde cada grupo alquilo, alquileo, alquenilo y alquinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^a y R^c ; y cada grupo arilo, cicloarilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^b ;

cada R^a es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-\text{OR}^d$, halo, $-\text{SR}^d$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^d$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{CO}_2\text{R}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

cada R^b es independientemente seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y R^a ;

cada R^c es independientemente seleccionado del grupo consistente de cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; en donde cada grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_{1-6} y R^f ;

cada R^d y R^e es independientemente seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquilino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; o R^d y R^e están unidos, junto con los átomos a los que están adheridos, para formar un anillo heterocíclico C_{3-6} que tiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en donde cada grupo alquilo, alquenilo y alquilino está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^c y R^f ; y cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_{1-6} y R^f ;

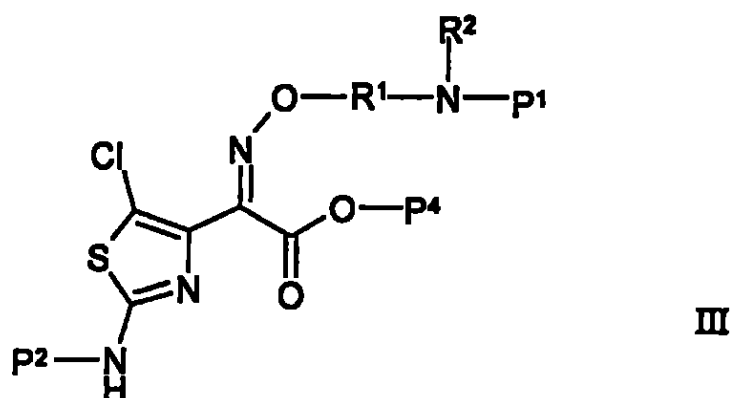
cada R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-OH$, $-OalquiloC_{1-6}$, $-SalquiloC_{1-6}$, $-F$, $-Cl$, $-NH_2$, $-NH(alquiloC_{1-6})$, $-N(alquiloC_{1-6})_2$, $-OC(O)alquiloC_{1-6}$, $-C(O)OalquiloC_{1-6}$, $-NHC(O)alquiloC_{1-6}$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHalquiloC_{1-6}$, $-C(O)N(alquiloC_{1-6})_2$, $-CF_3$ y $-OCF_3$;

X^- es un anión presente opcionalmente;

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 0 o 1.

18. Un compuesto de formula III:



o una sal de este; en donde

P^1 y P^2 son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amino;

P^4 es hidrógeno o un grupo protector carboxi;

R^1 es $-Y^a-(W)_n-Y^b-$;

W es seleccionado del grupo consistente de $-O-$, $-N(R^d)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2$, cicloalquileo C_{3-6} , arileno C_{6-10} y heteroarileno C_{2-6} ; donde cada grupo arileno, cicloalquileo y heteroarileno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^b ;

Y^a y Y^b son independientemente alquileo C_{1-5} , o cuando W es cicloalquileo, arileno o heteroarileno, Y^a y Y^b son independientemente seleccionados del grupo que consiste de un enlace covalente y alquileo C_{1-5} ; en donde cada grupo alquileo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, y $S(O)_2NR^dR^e$.

R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

cada R^a es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-OR^d$, halo, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)R^e$, $-OC(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-CF_3$ y $-OCF_3$;

cada R^b es independientemente seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y R^a ;

cada R^c es independientemente seleccionado del grupo consistente de cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; en donde cada grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_{1-6} y R^f ;

cada R^d y R^e es independientemente seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; o R^d y R^e están unidos, junto con los átomos a los que están adheridos, para formar un anillo heterocíclico C_{3-6} que tiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en donde cada grupo alquilo, alquenilo y alquilino está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^c y R^f ; y cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_{1-6} y R^f ;

cada R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-OH$, $-O$ alquilo C_{1-6} , $-S$ alquilo C_{1-6} , $-F$, $-Cl$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}),

-N(alquiloC₁₋₆)₂, -OC(O)alquiloC₁₋₆, -C(O)OalquiloC₁₋₆, -NHC(O)alquiloC₁₋₆,
 -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NHalquiloC₁₋₆, -C(O)N(alquiloC₁₋₆)₂, -CF₃ y
 -OCF₃; y

n es 0 o 1.

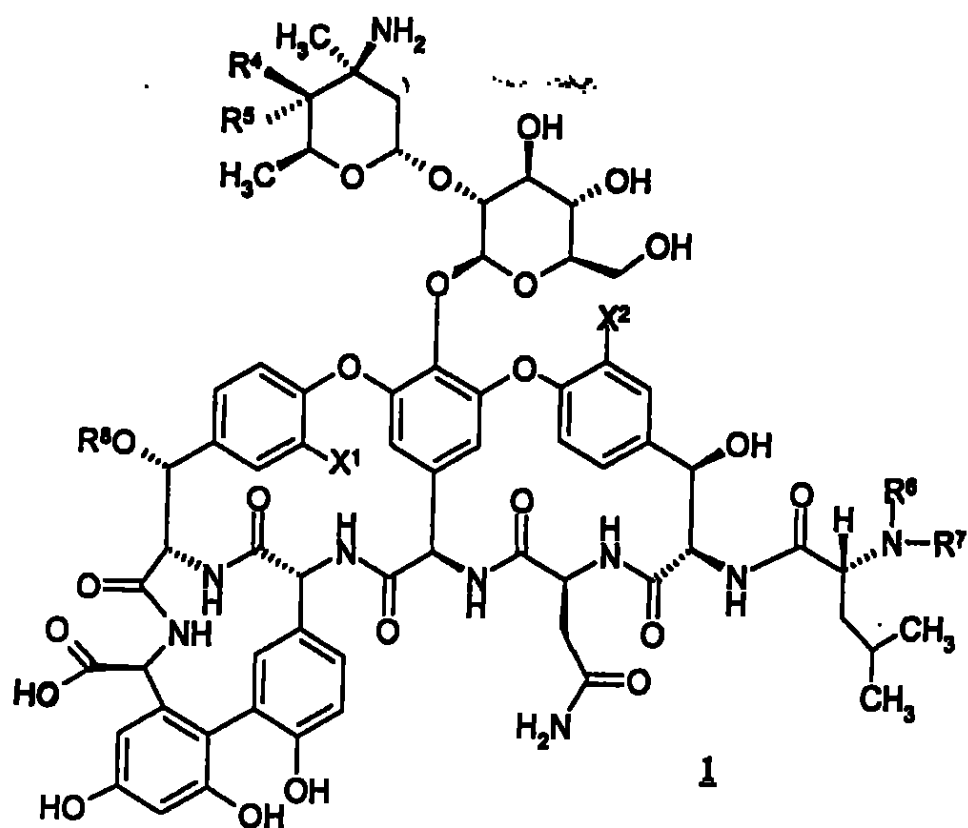
19. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16.

20. Un método de tratamiento de una infección bacterial en un mamífero, el método que comprende la administración a un mamífero de una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16.

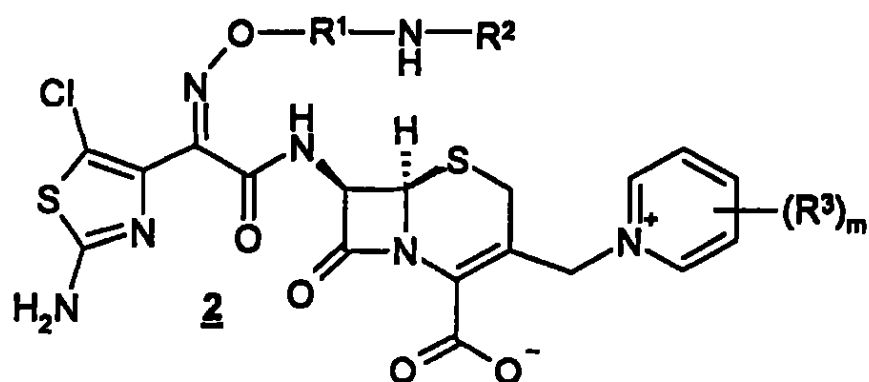
21. Un método para inhibir el crecimiento de la bacteria; el método comprende el contacto de la bacteria con una cantidad inhibidora del crecimiento de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16.

22. Un método para inhibir la biosíntesis de la pared celular bacterial, el método comprende el contacto de la bacteria con una cantidad inhibidora de la biosíntesis de la pared celular bacterial, de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16.

23. Un proceso para la preparación de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16; el proceso consiste en la reacción de un glicopéptido de formula 1:

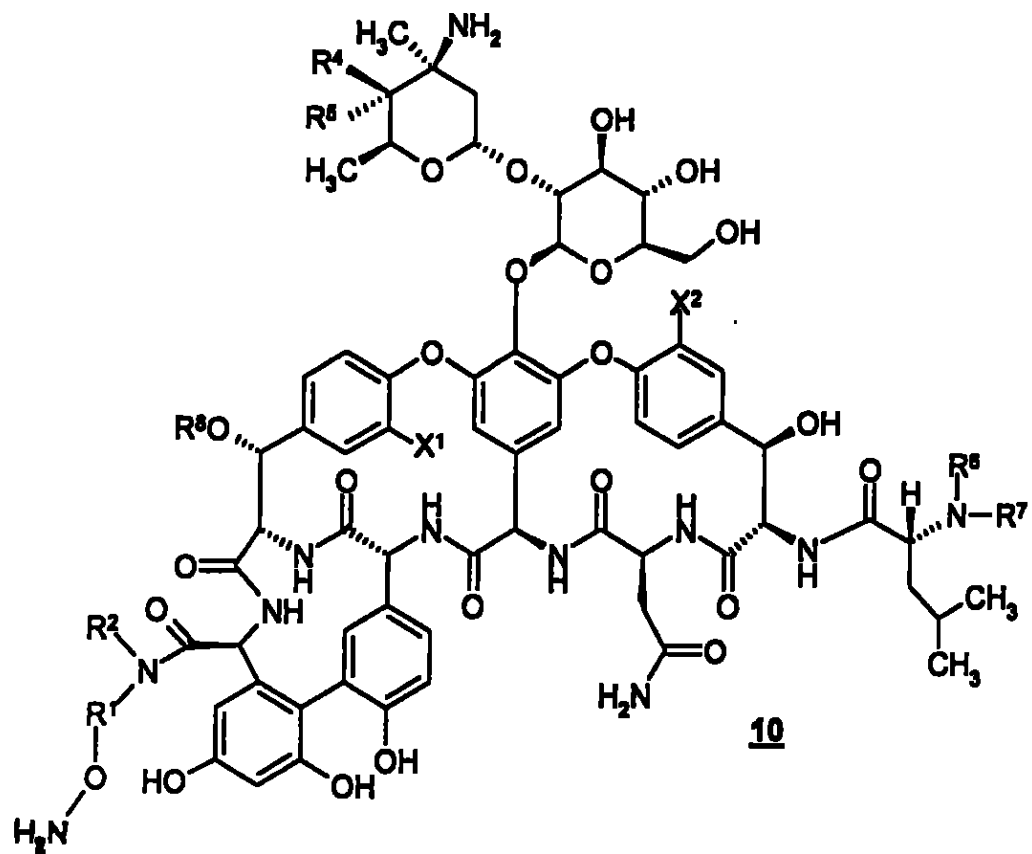


o una sal de este, con un compuesto de formula **2**:

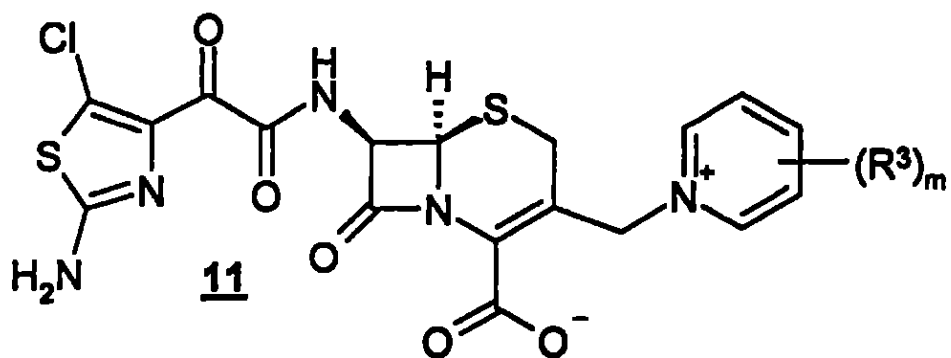


o una sal de este, para producir un compuesto de formula **1**, o una sal de este.

24. Un proceso para la preparación de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16; el proceso consiste en la reacción de un compuesto de formula **10**:

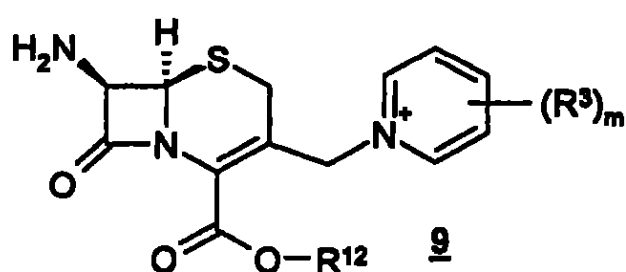


o una sal de este; con un compuesto de formula 11:

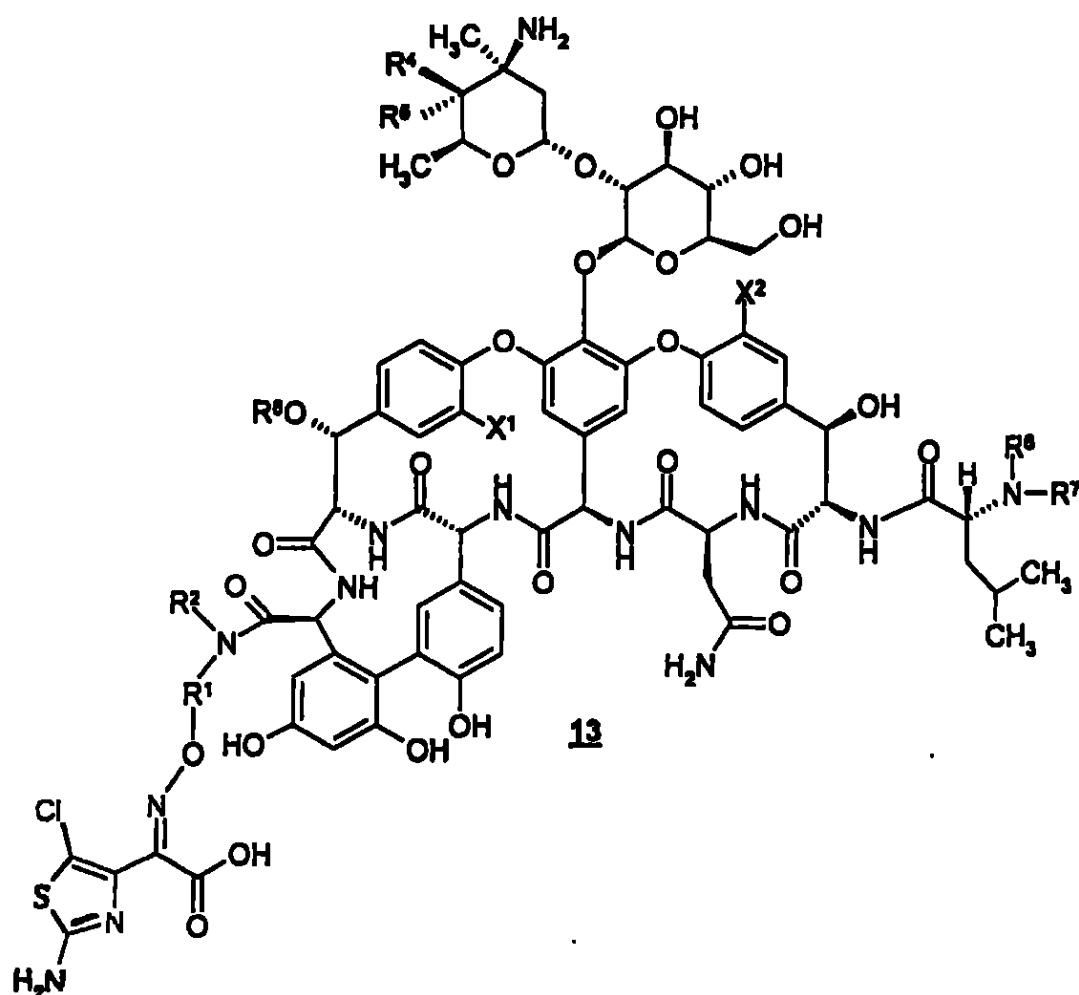


o una sal de este; para producir un compuesto de formula I o una sal de este.

25. Un proceso para la preparación de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16; el proceso consiste en la reacción de un compuesto de formula 9:



o una sal de este; con un compuesto de fórmula 13:



o una sal de este, para producir un compuesto de formula I o sal de este.

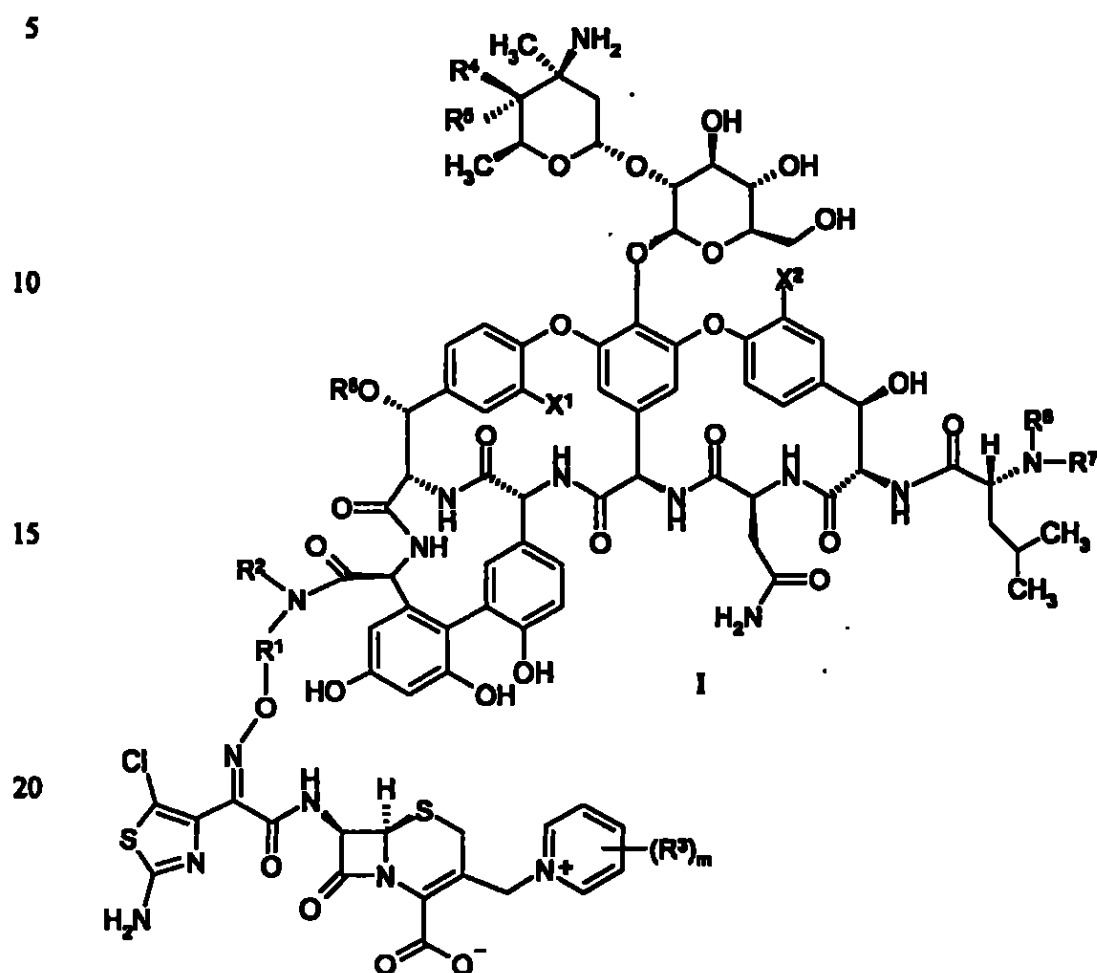
26. El producto preparado mediante el proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 25.

27. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 para uso en terapia.

28. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacterial en un mamífero.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula I:



- or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein
 X¹ and X² are independently selected from the group consisting of hydrogen
 and chloro;
 R¹ is -Y^a-(W)_n-Y^b-;

W is selected from the group consisting of -O-, -N(R^d)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, C₂₋₆ cycloalkylene, C₆₋₁₀ arylene and C₂₋₆ heteroarylene; wherein each arylene, cycloalkylene and heteroarylene group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^b;

5 Y^a and Y^b are independently C₁₋₃ alkylene, or when W is cycloalkylene, arylene or heteroarylene, Y^a and Y^b are independently selected from the group consisting of a covalent bond and C₁₋₃ alkylene; wherein each alkylene group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from -OR^d, -NR^dR^e, -CO₂R^d, -C(O)NR^dR^e and -S(O)₂NR^dR^e;

10 R² is hydrogen or C₁₋₆ alkyl;

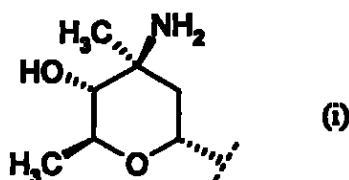
each R³ is independently selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₂₋₆ heteroaryl, C₃₋₆ heterocyclic and R^a; or two adjacent R³ groups are joined to form C₂₋₆ alkylene or -O-(C₁₋₆ alkylene)-O-; wherein each alkyl, alkylene, alkenyl and alkynyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of R^a and R^c; and each aryl, cycloalkyl, heteroaryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of R^b;

one of R⁴ and R⁵ is hydroxy and the other is hydrogen;

20 R⁶ and R⁷ are independently hydrogen or methyl;

R⁸ is hydrogen or a group of formula (i):

25



each R^a is independently selected from the group consisting of -OR^d, halo, -SR^d, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)₂NR^dR^e, -NR^dR^e, -CO₂R^d, -OC(O)R^d,

30

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{CF}_3$,
and $-\text{OCF}_3$;

each R^b is independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl and R^a ;

5 each R^c is independently selected from the group consisting of C_{3-6} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{2-6} heteroaryl and C_{3-6} heterocyclic; wherein each cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl and R^f ;

10 each R^d and R^e is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{2-6} heteroaryl and C_{3-6} heterocyclic; or R^d and R^e are joined, together with the atoms to which they are attached, to form a C_{3-6} heterocyclic ring having 1 to 3 heteroatoms independently selected from oxygen, nitrogen or sulfur; wherein each alkyl, alkenyl and alkynyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently
15 selected from the group consisting of R^c and R^f ; and each aryl, cycloalkyl, heteroaryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl and R^f ;

20 each R^f is independently selected from the group consisting of $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ alkyl, $-\text{SC}_{1-6}$ alkyl, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alkyl), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alkyl) $_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ alkyl, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ alkyl, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alkyl) $_2$, $-\text{CF}_3$ and $-\text{OCF}_3$;

m is 0, 1, 2 or 3; and

n is 0 or 1.

25 2. The compound according to Claim 1, wherein n is 0 and Y^a and Y^b are independently C_{1-3} alkylene groups wherein each alkylene group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from $-\text{OR}^d$, $-\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{CO}_2\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ and $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$.

30 3. The compound according to Claim 1, wherein n is 0 and

Y^a and Y^b are joined together to form a $-(CH_2)_{2-4}-$ group.

4. The compound according to Claim 3, wherein n is 0 and

5 Y^a and Y^b are joined together to form a $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ or $-(CH_2)_6-$ group.

5. The compound according to Claim 4, wherein n is 0 and

Y^a and Y^b are joined together to form a $-(CH_2)_3-$ group.

10

6. The compound according to Claim 1, wherein n is 1 and Y^a and Y^b are the same or different and each is selected from the group consisting of a covalent bond and C_{1-3} alkylene optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^e$ and $-S(O)_2NR^dR^e$.

15

7. The compound according to Claim 6, wherein W is C_{6-10} arylene or $-O-$.

8. The compound according to Claim 1, wherein n is 1 and Y^a and Y^b are both $-CH_2-$ and W is C_{6-10} arylene optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^b .

20

9. The compound according to Claim 8, wherein W is phenylene.

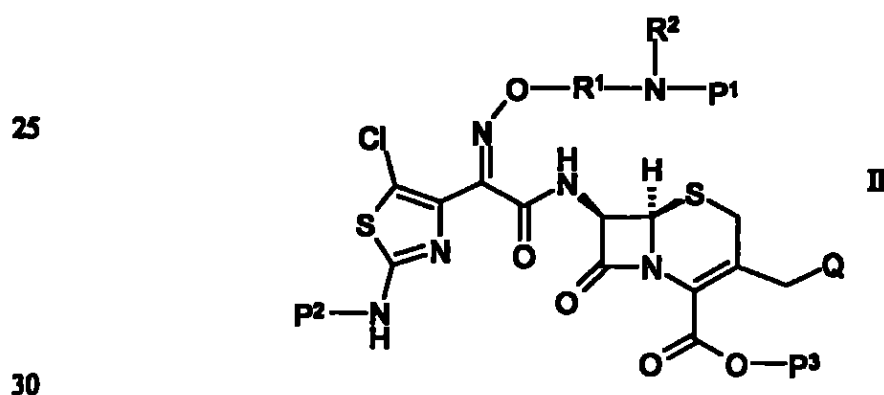
10. The compound according to Claim 1, wherein n is 1 and Y^a and Y^b are both $-CH_2CH_2-$ and W is $-O-$.

25

11. The compound according to any one of Claims 1 to 10, wherein R^2 is hydrogen.

30

12. The compound according to any one of Claims 1 to 11, wherein m is 0.
13. The compound according to any one of Claims 1 to 11, wherein m is 1 or 2 and each R^3 is independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, $-OR^4$, $-SR^4$, $-F$ or $-Cl$; or two adjacent R^3 groups are joined to form C_{3-6} alkylene.
14. The compound according to any one of Claims 1 to 13, wherein R^4 is hydroxy; R^5 is hydrogen; R^6 is hydrogen; R^7 is methyl; R^8 is hydrogen; and X^1 and X^2 are both chloro.
15. The compound according to Claim 1, wherein R^1 is $-Y^a-(W)_n-Y^b-$, where n is 0 and Y^a and Y^b are joined together to form a $-(CH_2)_3-$ group; R^2 is hydrogen; R^4 is hydroxy; R^5 is hydrogen; R^6 is hydrogen; R^7 is methyl; R^8 is hydrogen; X^1 and X^2 are both chloro; and m is 0.
16. The compound according to Claim 1, wherein R^4 is hydroxy; R^5 is hydrogen; R^6 is hydrogen; R^7 is methyl; R^8 is hydrogen; X^1 and X^2 are both chloro; and R^1 , R^2 , R^3 and m are as defined in Table I.
17. A compound of formula II:

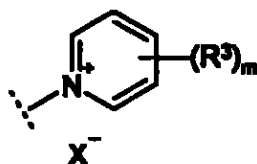


or a salt thereof; wherein

P¹ and P² are independently hydrogen or an amino-protecting group;

P³ is hydrogen or a carboxy-protecting group;

Q is a leaving group or a group of the formula:



wherein

R¹ is $-Y^a-(W)_n-Y^b-$;

W is selected from the group consisting of $-O-$, $-N(R^4)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, C₃₋₆ cycloalkylene, C₆₋₁₀ arylene and C₂₋₉ heteroarylene; wherein each

arylene, cycloalkylene and heteroarylene group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^b;

Y^a and Y^b are independently C₁₋₄ alkylene, or when W is cycloalkylene, arylene or heteroarylene, Y^a and Y^b are independently selected from the group consisting of a covalent bond and C₁₋₃ alkylene; wherein each alkylene group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^e$ and $-S(O)_2NR^dR^e$;

R² is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

each R³ is independently selected from the group consisting of C₁₋₄ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₂₋₉ heteroaryl, C₃₋₆ heterocyclic and R^b; or two adjacent R³ groups are joined to form C₃₋₆ alkylene or $-O-(C_{1-4} \text{ alkylene})-O-$; wherein each alkyl, alkylene, alkenyl and alkynyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of R^a and R^c; and each aryl, cycloalkyl, heteroaryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of R^b;

each R^a is independently selected from the group consisting of $-OR^d$, halo, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)R^e$, $-OC(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-CF_3$, and $-OCF_3$;

5 each R^b is independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl and R^c ;

each R^e is independently selected from the group consisting of C_{3-6} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{2-9} heteroaryl and C_{3-6} heterocyclic; wherein each cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3 substituents

10 independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl and R^f ;

each R^d and R^e is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{2-9} heteroaryl and C_{3-6} heterocyclic; or R^d and R^e are joined, together with the atoms to which they are attached, to form a C_{3-6} heterocyclic ring having 1 to 3 heteroatoms

15 independently selected from oxygen, nitrogen or sulfur; wherein each alkyl, alkenyl and alkynyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of R^e and R^f ; and each aryl, cycloalkyl, heteroaryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl and R^f ;

20 each R^f is independently selected from the group consisting of $-OH$, $-OC_{1-6}$ alkyl, $-SC_{1-6}$ alkyl, $-F$, $-Cl$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ alkyl), $-N(C_{1-6}$ alkyl) $_2$, $-OC(O)C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, $-NHC(O)C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHC_{1-6}$ alkyl, $-C(O)N(C_{1-6}$ alkyl) $_2$, $-CF_3$, and $-OCF_3$;

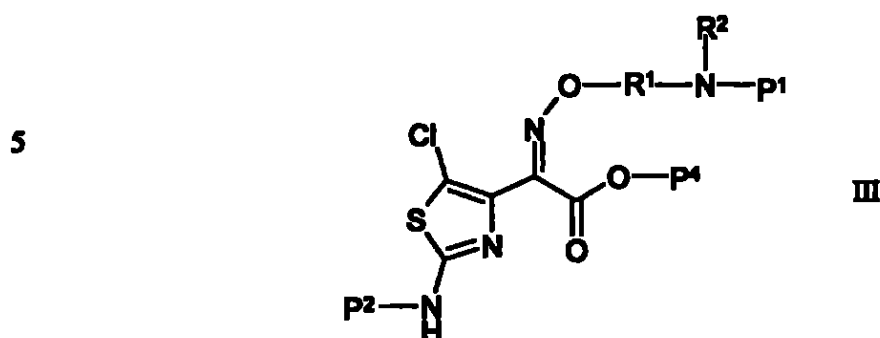
X^- is an optionally present anion;

25 m is 0, 1, 2 or 3; and

n is 0 or 1.

30

18. A compound of formula III:



or salts thereof; wherein

P¹ and P² are independently hydrogen or an amino-protecting group;

P⁴ is hydrogen or a carboxy-protecting group;

R¹ is -Y^a-(W)_n-Y^b-;

15 W is selected from the group consisting of -O-, -N(R^d)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, C₂₋₆ cycloalkylene, C₆₋₁₀ arylene and C₂₋₉ heteroarylene; wherein each arylene, cycloalkylene and heteroarylene group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^b;

20 Y^a and Y^b are independently C₁₋₃ alkylene, or when W is cycloalkylene, arylene or heteroarylene, Y^a and Y^b are independently selected from the group consisting of a covalent bond and C₁₋₃ alkylene; wherein each alkylene group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from -OR^d, -NR^dR^e, -CO₂R^d, -C(O)NR^dR^e and -S(O)₂NR^dR^e;

R² is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

25 each R^a is independently selected from the group consisting of -OR^d, halo, -SR^d, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)₂NR^dR^e, -NR^dR^e, -CO₂R^d, -OC(O)R^d, -C(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)R^e, -OC(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)OR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -CF₃ and -OCF₃;

30 each R^b is independently selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl and R^a;

each R^a is independently selected from the group consisting of C₃₋₆ cycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₂₋₉ heteroaryl and C₃₋₆ heterocyclic; wherein each cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C₁₋₄ alkyl and R^f;

- 5 each R^d and R^e is independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₂₋₉ heteroaryl and C₃₋₆ heterocyclic; or R^d and R^e are joined, together with the atoms to which they are attached, to form a C₃₋₆ heterocyclic ring having 1 to 3 heteroatoms independently selected from oxygen, nitrogen or sulfur; wherein each alkyl, alkenyl and alkynyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of R^a and R^f; and each aryl, cycloalkyl, heteroaryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C₁₋₄ alkyl and R^f;

- 15 each R^f is independently selected from the group consisting of -OH, -OC₁₋₄ alkyl, -SC₁₋₄ alkyl, -F, -Cl, -NH₂, -NH(C₁₋₄ alkyl), -N(C₁₋₄ alkyl)₂, -OC(O)C₁₋₄ alkyl, -C(O)OC₁₋₄ alkyl, -NHC(O)C₁₋₄ alkyl, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁₋₄ alkyl, -C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CF₃, and -OCF₃; and n is 0 or 1.

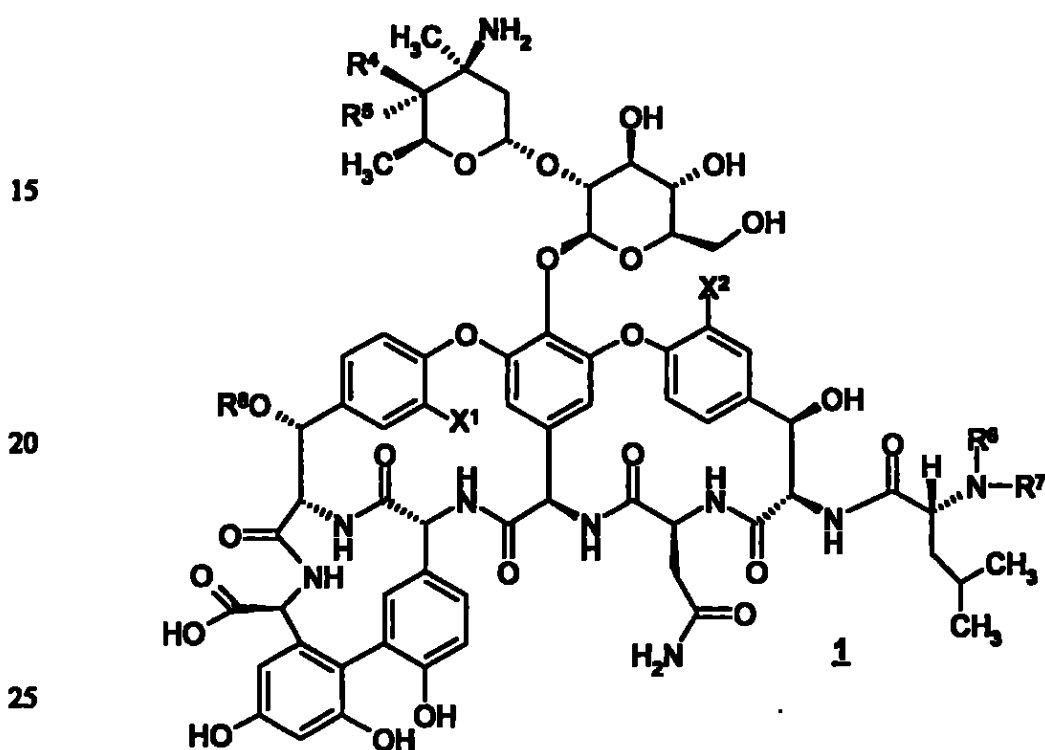
- 20 19. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically-acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound according to any one of Claims 1 to 16.

- 25 20. A method of treating a bacterial infection in a mammal, the method comprising administering to a mammal a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically-acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound according to any one of Claims 1 to 16.

21. A method of inhibiting the growth of bacteria, the method comprising contacting bacteria with a growth-inhibiting amount of a compound according to any one of Claims 1 to 16.

5 22. A method of inhibiting bacterial cell wall biosynthesis, the method comprising contacting bacteria with a cell wall biosynthesis-inhibiting amount of a compound according to any one of Claims 1 to 16.

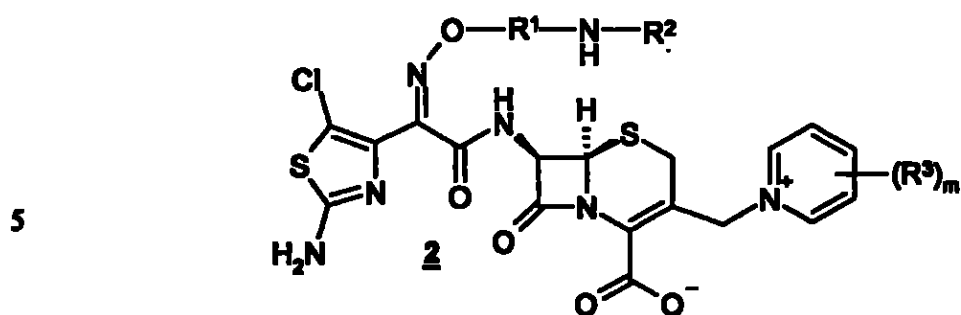
10 23. A process for preparing a compound according to any one of Claims 1 to 16; the process comprising reacting a glycopeptide of formula 1:



or a salt thereof, with a compound of formula 2:

30

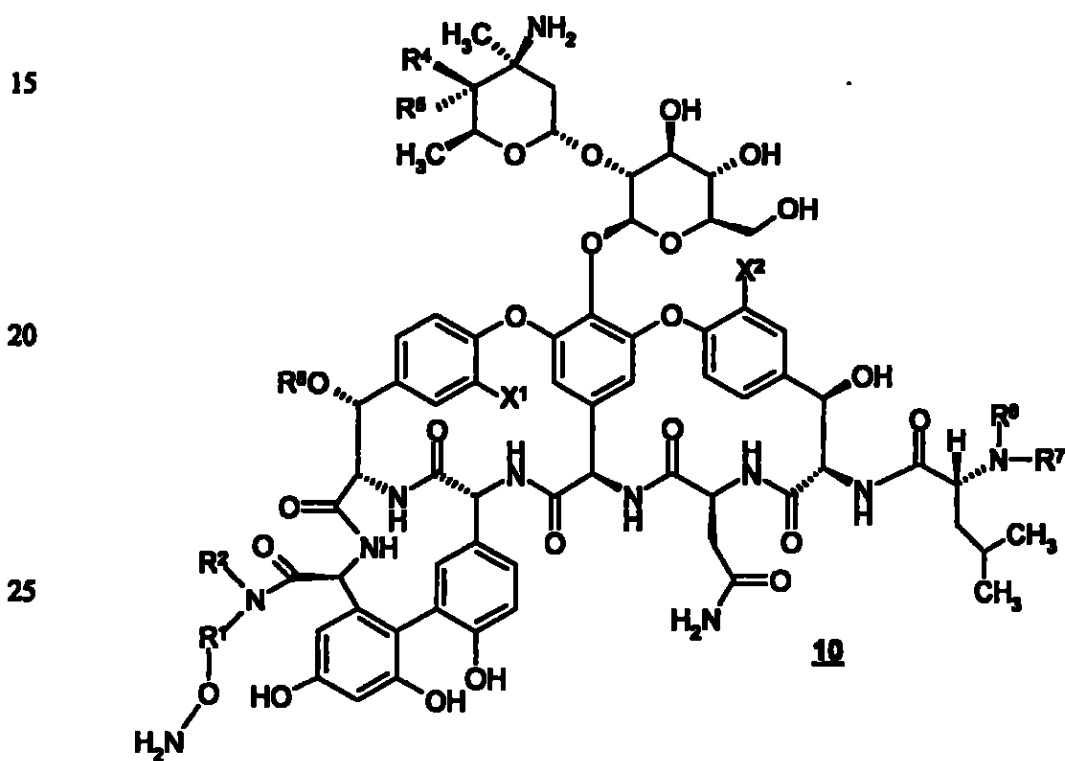
59



or a salt thereof; to provide a compound of formula I, or a salt thereof.

10

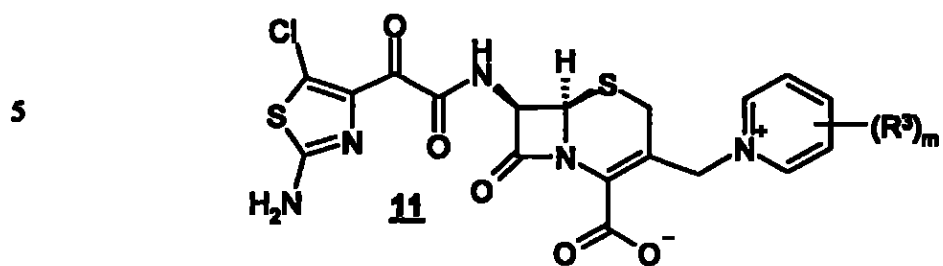
24. A process for preparing a compound according to any one of Claims 1 to 16; the process comprising reacting a compound of formula 10:



30

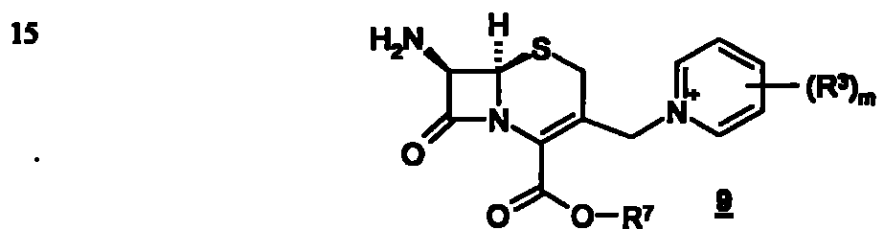
60

or a salt thereof; with a compound of formula 11:



10 or a salt thereof; to provide a compound of formula I or a salt thereof.

25. A process for preparing a compound according to any one of Claims 1 to 16; the process comprising reacting a compound of formula 2:



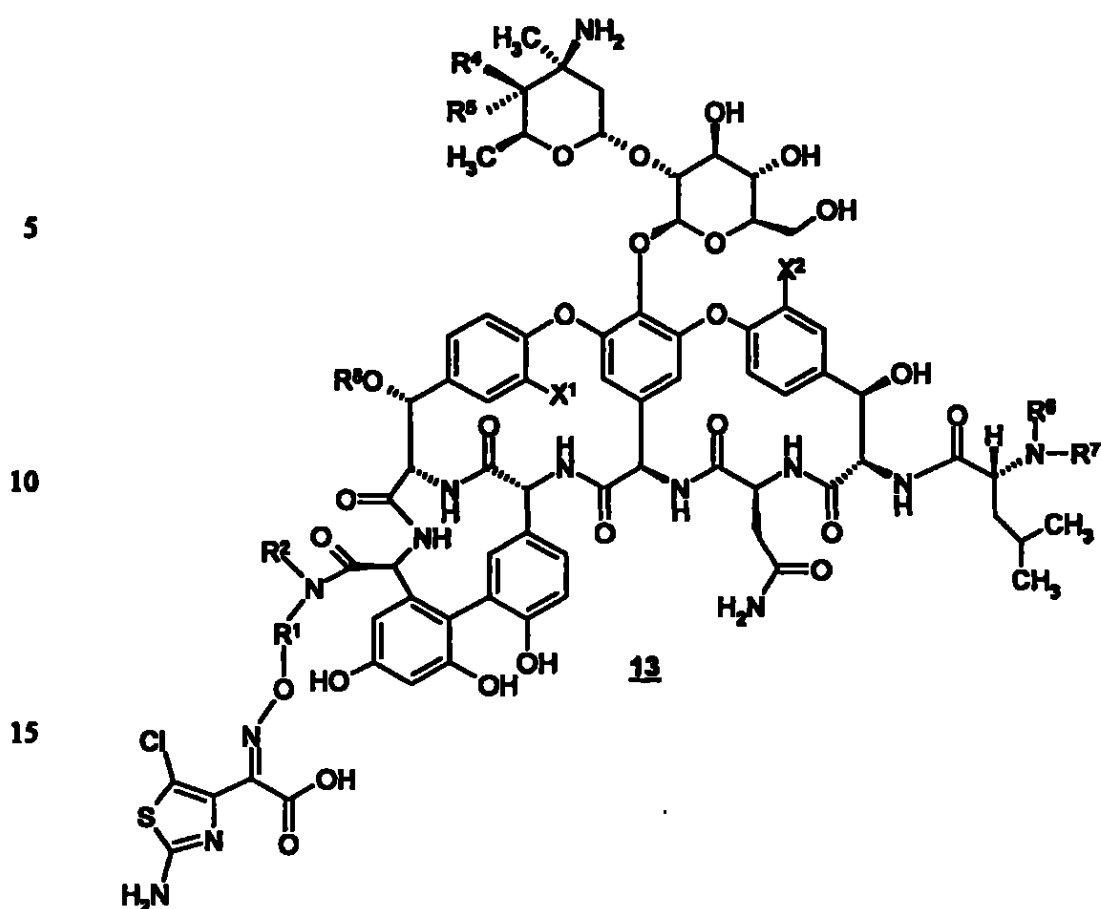
20

or a salt thereof; with a compound of formula 13:

25

30

64



20 or a salt thereof; to provide a compound of formula I or a salt thereof.

26. The product prepared by the process of any one of Claims 23 to 25.

27. A compound according to any one of Claims 1 to 16 for use in therapy.

25

28. A compound according to any one of Claims 1 to 16 for the manufacture of a medicament for the treatment of a bacterial infection in a mammal.

30

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

62

(PCT Artículo 36 y Regla 70)
(Reporte Racionalizado de acuerdo a la Notificación del Presidente de la EPO publicado en el OJ11/2001)

Registro de referencia del solicitante o agente P-133-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US 02/32534	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11/10/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12/10/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D501/00		
Solicitante THERAVANCE, INC. et al.		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del Reporte - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 10/03/2003	Fecha de terminación de este reporte 22/09/2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465 Forma PCT/IPEA/409 (carátula) P20476 (Octubre 2002)	Funcionario autorizado VERHULST W Teléfono (+49-89) 2399 2828

I. Bases del Reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo o ser industrialmente aplicable no ha sido el objeto del examen preliminar internacional respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2) o (3) y Regla 66.1(e) del PCT); véase también el reporte de búsqueda internacional).

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial.

En el grado en que el examen preliminar internacional ha sido realizado (ver ítem III arriba), lo siguiente es puntualizado:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención tal como es definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones, las cuales han sido objeto de un reporte de búsqueda internacional, no parece cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, esto es, no parece ser novedosa y/o involucrar un nivel inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y la correspondiente reivindicación citada).

PATENT COOPERATION TREATY

64

Patent Department

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT OCT 06 2003

To:

BOONE, David E. et al.
THERAVANCE, INC.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 25/09/2003Applicant's or agent's file reference
P-133-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 02/ 32534International filing date (day/month/year)
11/10/2002Priority date (day/month/year)
12/10/2001

Applicant

THERAVANCE, INC. et al.

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

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

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

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

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

30 months reminder
filings due 4/12/04

Mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

FERRO VASCONCELOS M
Tel. (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IB/PA 416 (Amended 2002) P200473

68

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference P-133-PCT	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/US 02/ 32534	International filing date (day/month/year) 11/10/2002	Priority date (day/month/year) 12/10/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07D501/00		
Applicant THERAVANCE, INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

I ☒ Basis of the report

II ☐ Priority

III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

IV ☐ Lack of unity of invention

V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 10/03/2003	Date of completion of this report 22/09/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

67

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

BOONE, David, E
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
8 de enero de 2004 (08.01.2004)

Archivo de referencia del solicitante o agente
P-133-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2002/032534

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
11 de Octubre de 2002 (11.10.2002)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

LINSELL, Martin, S
37 Coso Avenue
San Francisco, CA 94110
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
GB

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

LINSELL, Martin, S
802 East 16th Avenue
San Mateo, CA 94402
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
GB

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 338 89 75

Funcionario autorizado
Peggy Steunenber

Teléfono No.: (41-22) 338 9482

PATENT COOPERATION TREATY

68

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BOONE, David, E.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

RECEIVED

JAN 21 2004

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

Date of mailing (day/month/year)

08 January 2004 (08.01.2004)

Applicant's or agent's file reference

P-133-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2002/032534

International filing date (day/month/year)

11 October 2002 (11.10.2002)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

LINSELL, Martin, S.
37 Coso Avenue
San Francisco, CA 94110
United States of America

State of Nationality

GB

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

LINSELL, Martin, S.
602 East 16th Avenue
San Mateo, CA 94402
United States of America

State of Nationality

GB

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the designated Offices concerned



the International Searching Authority



the elected Offices concerned



the International Preliminary Examining Authority



other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.85

Authorized officer

Peggy Steunenberg

Telephone No. (41-22) 338 9482

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

69

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

BOONE, David, E
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
08 de marzo de 2004 (08.03.2004)

Archivo de referencia del solicitante o agente
P-133-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2002/032534

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
11 de Octubre de 2002 (11.10.2002)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

NODWELL, Matthew, B.
#6, 1345 West 11th
Vancouver, British Columbia
Canada

País de Nacionalidad
CA

País de Residencia
CA

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

NODWELL, Matthew, B.
#8, 1346 Cotton Drive
Vancouver, British Columbia V5L 3T7
Canada

País de Nacionalidad
CA

País de Residencia
CA

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☒ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 338 89 65

Funcionario autorizado
Frederick SAMUELS

Teléfono No.: (41-22) 338 9471

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOONE, David, E.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

RECEIVED

MAR 23 2004

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

Date of mailing (day/month/year) 08 March 2004 (08.03.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P-133-PCT	
International application No. PCT/US2002/032534	International filing date (day/month/year) 11 October 2002 (11.10.2002)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address NODWELL, Matthew, B. #8, 1345 West 11th Vancouver, British Columbia Canada	State of Nationality CA	State of Residence CA
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address NODWELL, Matthew, B. #8, 1346 Cotton Drive Vancouver, British Columbia V6L 3T7 Canada	State of Nationality CA	State of Residence CA
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the international Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.86	Authorized officer Frederick SAMUELS Telephone No. (41-22) 338 8471
--	---

Expediente Abogado No. P-133-TCP

OFICINA INTERNACIONAL DE LA
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE PROPIEDAD INTELECTUAL (WIPO)

Re Solicitud Patente de

THERAVANCE, INC.

Solicitud Internacional No: TCP/US02/32534

Fecha de Presentación Internacional 11 Octubre 2002 (11.10.2002)

Para: GLICOPEPTIDO ENTRECruzADO- ANTIBIOTICOS CEFALOSPORINOS

SOLICITUD DE CAMBIO DE DIRECCION PARA EL SOLICITANTE/INVENTOR
BAJO LA NORMA 92^{da} TCP

Oficina Internacional de WIPO
34 chemin des Colombettes
Ginebra
SUIZA

Señor,

Los solicitantes en virtud del presente solicitan el registro de un cambio para la dirección para el Solicitante/Inventor Matthew B. NODWELL en la Solicitud Internacional anteriormente identificada bajo el TCP Norma 92^{da}

Sírvase cambiar la dirección a: # 8, 1348 Cotton Drive
Vancouver, B.C. V5L 3T7
Canadá

Si la Oficina Internacional tiene alguna pregunta para os Solicitantes, apreciaríamos una llamada telefónica o un facsímil al agente suscrito.

Con todo respecto
THERAVANCE, INC.

Fecha: 26 Febrero, 2004

(fdo)
Jeffrey A. Hagenah
Registro No. 35.175

THERAVANCE, INC
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Tel. (650) 808-8000
Fax (650) 808-8078

72

**THE INTERNATIONAL BUREAU OF THE
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO)**

In re Patent Application of

THERAVANCE, INC.

International Application No.: PCT/US02/32534

International Filing Date: 11 October 2002 (11.10.2002)

For: CROSS-LINKED GLYCOPEPTIDE-CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS

**REQUEST TO CHANGE ADDRESS FOR APPLICANT/INVENTOR
UNDER PCT RULE 92^{bis}**

International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
Geneva
SWITZERLAND

Sir:

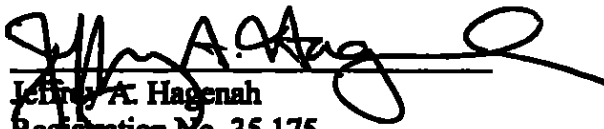
Applicants hereby request the recording of a change to the address for Applicant/Inventor Matthew B. NODWELL in the above-identified International Application under PCT Rule 92^{bis}.

Please change the address to: #8, 1346 Cotton Drive
Vancouver, B. C. V5L 3T7
Canada

Should the International Bureau have any questions, a telephone call or facsimile to the undersigned agent for the Applicants would be most appreciated.

Respectfully submitted,
THERAVANCE, INC.

Date: February 26, 2004


Jeffrey A. Hagenah
Registration No. 35,175

THERAVANCE, INC.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Tel: (650) 808-6000
Fax: (650) 808-6078

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

73

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

BOONE, David, E
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
4 de julio de 2003 (04.07.2003)

Archivo de referencia del solicitante o agente
P-133-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US02/032534

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
11 de Octubre de 2002 (11.10.2002)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

TURNER, S., Derek
77 Paloma Avenue, Apt. 37
Pacifica, CA 94044
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

TURNER, S., Derek
804 Fell Street
San Francisco, CA 94117
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas
☒ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 338 89 65

Funcionario autorizado
Anman QIU

Teléfono No.: (41-22) 338 9098

24

PATENT COOPERATION TREATY

74

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BOONE, David, E.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of AmericaPatent Department
JUL 15 2003

Date of mailing (day/month/year) 04 July 2003 (04.07.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P-133-PCT	
International application No. PCT/US02/32534	International filing date (day/month/year) 11 October 2002 (11.10.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

TURNER, S., Derek
77 Paloma Avenue, Apt. 37
Pacifica, CA 94044
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

TURNER, S., Derek
804 Fell Street
San Francisco, CA 94117
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.85

Authorized officer

Anman QIU

Telephone No. (41-22) 338 9088

73

75

Expediente Abogado No. P-133-TCP

**OFICINA INTERNACIONAL DE LA
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE PROPIEDAD INTELECTUAL (WIPO)**

Re Solicitud Patente de

THERAVANCE, INC.

Solicitud Internacional No : TCP/US02/32534

Fecha de Presentación Internacional: 11 Octubre 2002 (11.10.2002)

Para: GLICOPEPTIDO ENTRECruzADO- ANTIBIOTICOS CEFALOSPORINOS

**SOLICITUD DE CAMBIO DE DIRECCION PARA EL SOLICITANTE/INVENTOR
BAJO LA NORMA 92^{da} TCP**

Oficina Internacional de WIPO
34 chemin des Colombettes
Ginebra
SUIZA

Señor,

Los solicitantes en virtud del presente solicitan el registro de un cambio de dirección para el Solicitante/Inventor James AGGEN en la Solicitud Internacional anteriormente identificada bajo el TCP Norma 92^{da}

Sírvase cambiar la dirección a: 1311 California Drive

Burlingame, California 94010

Estados Unidos de América

Si la Oficina Internacional tiene alguna pregunta para los Solicitantes, agradeceríamos una llamada telefónica o un facsímil al agente suscrito.

Con todo respecto

THERAVANCE, INC.

Fecha: 27 Junio 2003

(fdo)

Jeffrey A. Hagenah

Registro No. 35.175

THERAVANCE, INC

901 Gateway Boulevard

South San Francisco, CA 94080

Tel. (650) 808-8000

Fax (650) 808-8078

**THE INTERNATIONAL BUREAU OF THE
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO)**

In re Patent Application of

THERAVANCE, INC.

International Application No.: PCT/US02/32534

International Filing Date: 11 October 2002 (11.10.2002)

For: CROSS-LINKED GLYCOPEPTIDE-CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS

REQUEST TO CHANGE ADDRESS FOR APPLICANT/INVENTOR
UNDER PCT RULE 92^{bis}

International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
Geneva
SWITZERLAND

Sir:

Applicants hereby request the recording of a change to the address for Applicant/Inventor James AGGEN in the above-identified International Application under PCT Rule 92^{bis}.

Please change the address to: 1311 California Drive
Burlingame, California 94010
United States of America

Should the International Bureau have any questions, a telephone call or facsimile to the undersigned agent for the Applicants would be most appreciated.

Respectfully submitted,
THERAVANCE, INC.

Date: 27 June 2003


Jeffrey A. Hagenah
Registration No. 35,175

THERAVANCE, INC.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Tel: (650) 808-6000
Fax: (650) 808-6078

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

ANTIBIÓTICOS DE GLICOPEPTIDO-CEFALOSPORINA ENTRECruzADOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención provee compuestos de glicopéptido-cefalosporina entrecruzados y sales farmacéuticamente aceptables de estos que son útiles como antibióticos. Esta invención también provee composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos; métodos para el tratamiento de infecciones bacteriales en un mamífero usando dichos compuestos; y los procesos e intermediarios útiles para la preparación de dichos compuestos.

2 79

ANTIBIÓTICOS DE GLICOPEPTIDO-CEFALOSPORINA ENTRECRUZADOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

Esta invención está dirigida a los nuevos compuestos de vancomicina-cefalosporina entrecruzados que son útiles como antibióticos. Esta invención también está dirigida a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos; métodos de uso de tales compuestos como agentes antibacteriales; y los procesos e intermediarios para preparar dichos compuestos.

Estado de la Técnica

Diferentes clases de compuestos antibióticos son conocidos en la técnica, incluyendo por ejemplo, antibióticos β -lactama, como cefalosporinas y antibióticos glicopéptidos como vancomicina. Los compuestos antibióticos entrecruzados también son conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, la patente estadounidense 5,693,791 emitida a W.L. Truett y titulada "Antibiotics and Process for Preparation"; y WO 99/64049 A1, publicada el 16 de Diciembre de 1999, y titulada "Novel Antibacterial Agents".

A pesar de dichos compuestos, existe una necesidad de nuevos antibióticos que tengan propiedades mejoradas incluyendo, a manera de ejemplo, potencia aumentada contra las bacterias gram positivas. En particular, existe la necesidad de nuevos antibióticos que sean altamente efectivos contra cepas de bacterias resistentes a los antibióticos, como

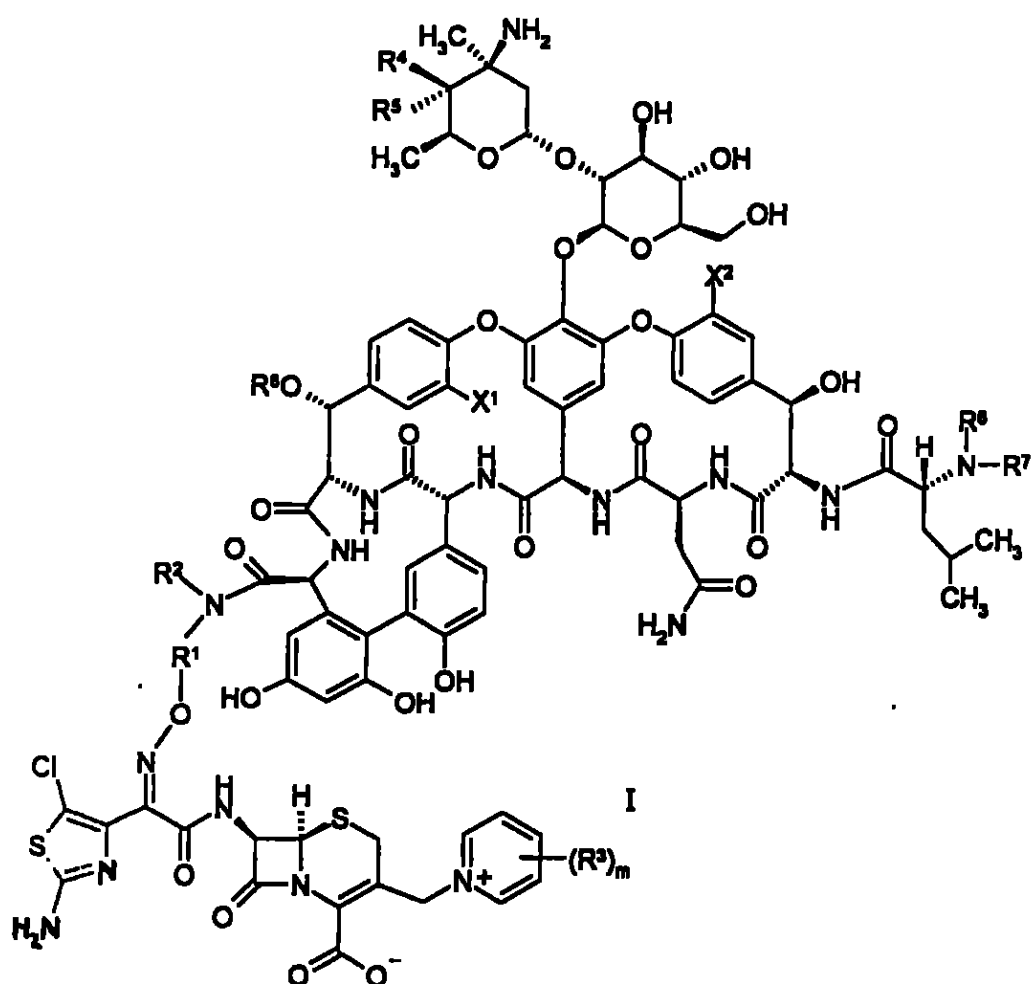
3 80

Staphylococci aureus resistente a la meticilina (MRSA) y *Staphylococci epidermitis* resistente a la meticilina (MRSE).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee nuevos compuestos de glicopéptido-cefalosporina entrecruzados que son útiles como antibióticos. Entre otras propiedades, se ha encontrado que los compuestos de esta invención poseen una potencia sorprendente e inesperada contra la bacteria gram positiva incluyendo la *Staphylococci aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y la *Staphylococci epidermitis* resistente a la meticilina (MRSE).

De esta forma, en unos de sus aspectos de composición, esta invención provee un compuesto de la formula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X^1 y X^2 son independientemente seleccionados del grupo consistente de hidrógeno y cloro;

R^1 es $-Y^a-(W)_n-Y^b-$;

W es seleccionado del grupo consistente de $-O-$, $-N(R^d)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2$, cicloalquileo C_{3-6} , arileno C_{6-10} y heteroarileno C_{2-6} ; donde cada grupo arileno, cicloalquileo y heteroarileno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^b ;

Y^a y Y^b son independientemente alquileo C_{1-5} , o cuando W es cicloalquileo, arileno o heteroarileno, Y^a y Y^b son independientemente seleccionados de un grupo consistente de un enlace covalente y alquileo C_{1-5} ; en donde cada grupo alquileo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, y $S(O)_2NR^dR^e$.

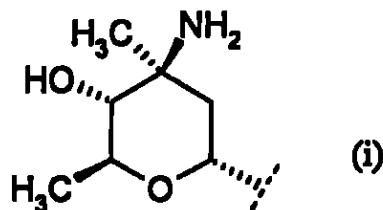
R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

Cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-6} , heterocíclico C_{3-6} y R^a ; o dos grupos adyacentes R^3 están unidos para formar alquileo C_{3-6} o $-O-(alquileo C_{1-6})-O-$; en donde cada grupo alquilo, alquileo, alqueno y alquino está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^a y R^c ; y cada grupo arilo, cicloarilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^b ;

Uno entre R^4 y R^5 es hidroxí y el otro es hidrógeno;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno o metilo;

R^8 es hidrógeno o un grupo de la formula (i);



cada R^a es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-OR^d$, halo, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)R^e$, $-OC(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-CF_3$ y $-OCF_3$;

cada R^b es independientemente seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y R^a ;

cada R^c es independientemente seleccionado del grupo consistente de cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; en donde cada grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_{1-6} y R^f ;

cada R^d y R^e es independientemente seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; o R^d y R^e están unidos, junto con los átomos a los que están adheridos, para formar un anillo heterocíclico C_{3-6} que tiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en donde cada grupo alquilo, alquenilo y alquilino está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes

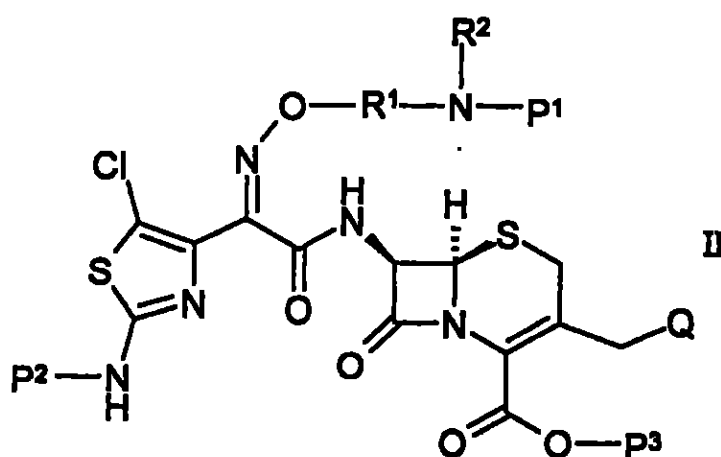
independientemente seleccionados del grupo consistente de R^c y R^f ; y cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_{1-8} y R^f ;

cada R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-OH$, $-OalquiloC_{1-8}$, $-SalquiloC_{1-8}$, $-F$, $-Cl$, $-NH_2$, $-NH(alquiloC_{1-8})$, $-N(alquiloC_{1-8})_2$, $-OC(O)alquiloC_{1-8}$, $-C(O)OalquiloC_{1-8}$, $-NHC(O)alquiloC_{1-8}$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHalquiloC_{1-8}$, $-C(O)N(alquiloC_{1-8})_2$, $-CF_3$ y $-OCF_3$;

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 0 o 1.

Esta invención también está dirigida a los intermediarios útiles para la preparación de los compuestos de la formula I, y las sales de estos. Por lo tanto, en otro de sus aspectos de composición, esta invención provee un compuesto de la formula II:



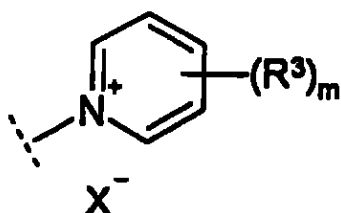
o una sal de este; en donde

R^1 y R^2 son como se definió aquí;

P^1 y P^2 son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amino;

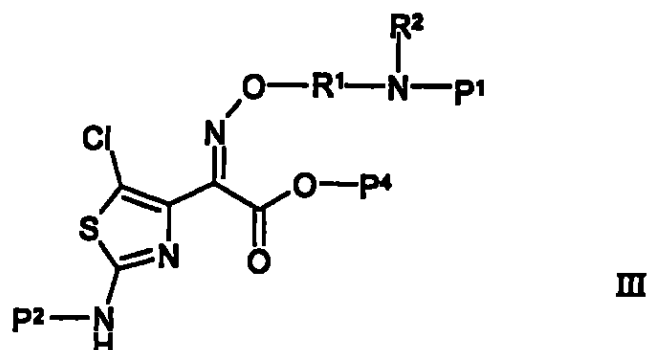
P^3 es hidrógeno o un grupo protector carboxi;

Q es un grupo saliente o un grupo de la formula:



donde R^3 y m son como se definió aquí; y X^- es un anión opcionalmente presente; cuyos compuestos son útiles como intermediarios para la preparación de compuestos de la formula I y/o como antibióticos.

Aún en otro de sus aspectos de composición, esta invención provee un compuesto de formula III:



o sales de este; en donde R^1 , R^2 , P^1 y P^2 son como se definió aquí, y P^4 es hidrógeno o un grupo protector carboxi; cuyos compuestos son útiles como intermediarios para la preparación de compuestos de formula I o II.

En aspectos de composición distintos y separados, esta invención también provee compuestos de formulas 2, 5b, 7, 8, 10, 11 y 13 como se definen aquí, o sales o derivados protegidos de estos; cuyos compuestos son útiles como intermediarios para la preparación de compuestos de formula I y/o como antibióticos.

En otro de sus aspectos de composición, esta invención provee una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Mientras no se pretende estar limitado por la teoría, se cree que los compuestos de formula I inhiben la biosíntesis de la pared celular bacterial mediante la inhibición del crecimiento de la bacteria o produciendo lisis de la bacteria. Por lo tanto, entre otras propiedades, los compuestos de formula I son útiles como antibióticos.

En consecuencia, en uno de sus aspectos de método, esta invención provee un método de tratamiento de una infección bacterial en un mamífero, el método que comprende la administración a un mamífero de una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Adicionalmente, en otro de sus aspectos de método, esta invención provee un método para inhibir el crecimiento de la bacteria; el método comprende el contacto de la bacteria con una cantidad inhibidora de crecimiento de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Aún en otro de sus aspectos de método, esta invención provee un método para inhibir la biosíntesis de la pared celular bacterial, el método comprende el contacto de la bacteria con una cantidad inhibidora de la

biosíntesis de la pared celular bacterial, de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Esta invención también está dirigida a los procesos para la preparación de compuestos de formula I o una sal de este. Por lo tanto, en otro de sus aspectos de método, esta invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de formula I, o una sal de este; el proceso consiste en:

(a) la reacción de un glicopéptido de formula 1 como se define aquí, con un compuesto de formula 2 como se define aquí; o

(b) la reacción de un compuesto de formula 10 como se define aquí, con un compuesto de formula 11 como se define aquí; o

(c) la reacción de un compuesto de la formula 9 como se define aquí, con un compuesto de la formula 13 como se define aquí;

para proveer un compuesto de formula I o una sal de este. En una realización preferida, los procesos anteriores adicionalmente comprenden el paso de formación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de formula I. Esta invención también está dirigida al producto preparado mediante cualquiera de estos procesos.

Esta invención también está dirigida a un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en terapia. Adicionalmente, esta invención está dirigida al uso de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacterial en un mamífero.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención provee nuevos compuestos de glicopéptido-cefalosporina de formula I o sales farmacéuticamente aceptables de este. Estos compuestos tienen centros quirales múltiples y, en cuanto a esto, se pretende que los compuestos tengan la estereoquímica mostrada. En particular, se pretende que la porción glicopéptida del compuesto tenga la estereoquímica del glicopéptido encontrado naturalmente (i.e. vancomicina, cloroorienticina A y similares). Se pretende que la porción de la cefalosporina de la molécula tenga la estereoquímica de los compuestos de cefalosporina conocidos. Sin embargo, los expertos en la técnica entenderán que cantidades menores de isómeros que tienen una estereoquímica diferente a los mostrados, pueden estar presentes en las composiciones de esta invención siempre y cuando la utilidad de la composición como un todo, no disminuya significativamente por la presencia de dichos isómeros.

Adicionalmente, la porción enlazante de los compuestos de esta invención (i.e. R¹) puede contener uno o más centros quirales. Típicamente esta porción de la molécula será preparada como una mezcla racémica. Sin embargo, si se desea, se pueden usar esteroisómeros puros (i.e. enantiómeros individuales o diastereómeros) o se puede emplear una mezcla de esteroisómero enriquecido. Todos estos esteroisómeros y mezclas enriquecidas están incluidas en el alcance de esta invención.

Adicionalmente, los compuestos de esta invención contienen diferentes grupos acídicos (i.e., grupos de ácido carboxílico) y varios grupos básicos (i.e., grupos amina primaria y secundaria) y por lo tanto, los compuestos de formula I pueden existir en varias formas de sal. Todas

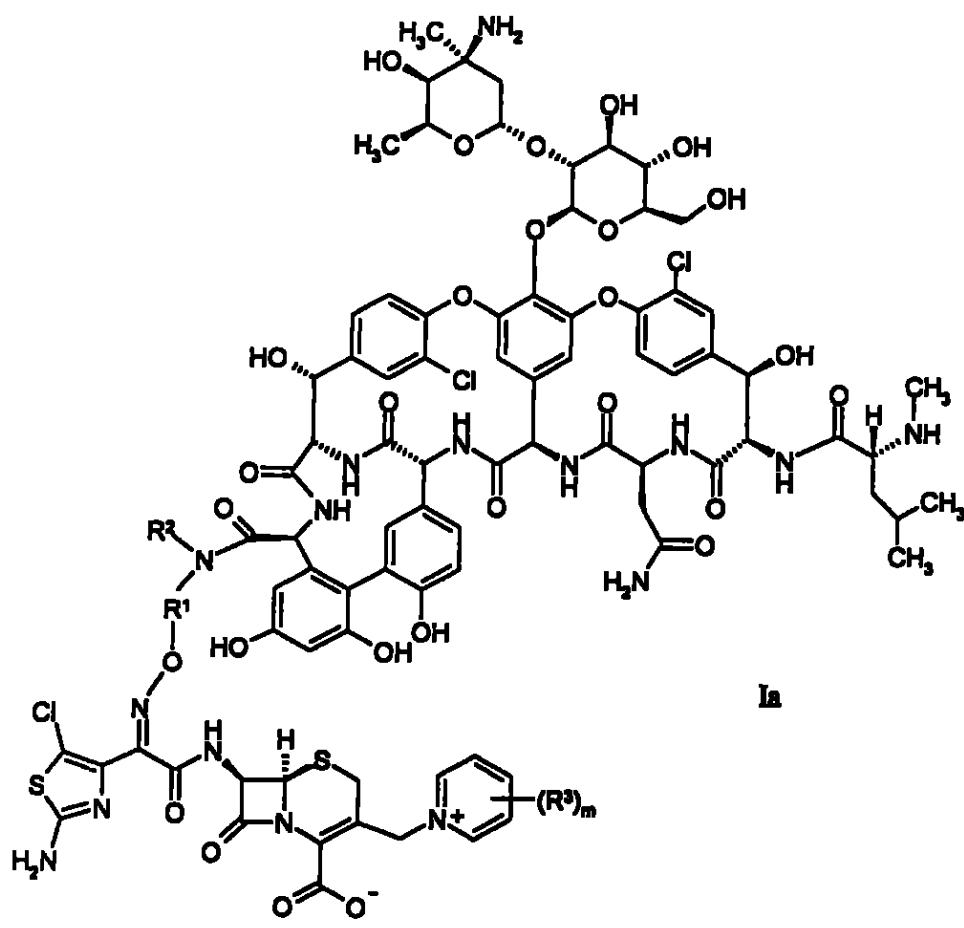
estas formas de sal están incluidas dentro del alcance de esta invención. También, como los compuestos de formula I contienen un anillo de piridinio, un contraión aniónico para el grupo piridinio puede estar opcionalmente presente incluyendo, pero no limitándose a, haluros como cloruro; carboxilatos como acetato y similares.

Adicionalmente, los expertos en la técnica entenderán que los compuestos lábiles o químicamente inestables que carecen de cualquier utilidad debido a su inestabilidad, no están incluidos dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, se prefiere que los compuestos de formula I contengan al menos dos átomos de carbono entre cualquier átomo de oxígeno, (-O-), nitrógeno (-N<) o azufre (-S-) en las mitad $-O-R^1-N(R^2)-$, debido a que cuando estos átomos están separados por un átomo de carbono simple, el compuesto resultante (i.e., que contiene un grupo acetal, hemiacetal, quetal, hemiquetal, aminal, hemiaminal o tioquetal y similares) puede ser inestable hidrolíticamente a condiciones ácidas.

Realizaciones Preferidas

En los compuestos de formula I, se prefieren los siguientes sustituyentes y valores:

En una realización preferida, la presente invención está dirigida a los compuestos de formula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R^1 , R^2 , R^3 y m son como se definió aquí, incluyendo las realizaciones preferidas.

En una realización preferida, R^1 es $-Y^a-Y^b-$, i.e., cuando n es 0. En esta realización Y^a y Y^b son independientemente grupos alquileo C_{1-5} , en donde cada grupo alquileo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^e$ y $S(O)_2NR^dR^e$ como se definió aquí.

Preferiblemente, Y^a y Y^b son independientemente seleccionados de alquileo C_{1-3} ; y más preferiblemente, alquileo C_{1-2} . Más preferiblemente, Y^a y Y^b están unidos juntos (i.e., R^1) para formar un grupo $-(CH_2)_{2-8}$. Aún más preferiblemente, Y^a y Y^b están unidos juntos para formar un grupo $-(CH_2)_{2-}$, $-(CH_2)_{3-}$, $-(CH_2)_{4-}$, $-(CH_2)_{5-}$ o $-(CH_2)_{6-}$. En una realización particularmente preferida, Y^a y Y^b están unidos juntos para formar un grupo $-(CH_2)_3-$.

En otra realización preferida, R^1 es $-Y^a-W-Y^b-$, i.e., cuando n es 1. En esta realización Y^a y Y^b son independientemente alquileno C_{1-5} , o cuando W es cicloalquileno, arileno o heteroarileno, Y^a y Y^b son independientemente seleccionados del grupo consistente de un enlace covalente y alquileno C_{1-5} . Cada grupo alquileno en esta realización está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, y $S(O)_2NR^dR^e$ como se definieron aquí. Cuando Y^a o Y^b es un grupo alquileno, el grupo alquileno es preferiblemente un grupo alquileno C_{1-3} ; más preferiblemente, un grupo alquileno C_{1-2} ; aún más preferiblemente, un grupo $(CH_2)_{1-2}$. En una realización particularmente preferida, Y^a y Y^b son ambos $-CH_2-$ y W es arileno C_{6-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^b como se definió aquí; más preferiblemente W es fenileno. En otra realización preferida, Y^a y Y^b son ambos $-CH_2-CH_2-$ y W es $-O-$.

Cuando está presente, W es preferiblemente arileno C_{6-10} o $-O-$. Más preferiblemente W es fenileno o $-O-$.

Preferiblemente, R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} . Más preferiblemente R^2 es hidrógeno.

Cuando está presente, cada R^3 es preferiblemente independientemente seleccionado de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-OR^d$, $-SR^d$, $-F$ o $-Cl$; o dos grupos R^3 adyacentes están juntos para formar alquileno C_{3-6} .

En una realización preferida, R^4 es hidroxilo y R^5 es hidrógeno. En otra realización preferida, R^4 es hidrógeno y R^5 es hidroxilo.

Preferiblemente, R^6 es hidrógeno y R^7 es metilo.

Preferiblemente, R^8 es hidrógeno.

Preferiblemente uno de X^1 y X^2 es cloro y el otro es hidrógeno, o ambos son cloro. Más preferiblemente X^1 y X^2 son ambos cloro.

En una realización preferida, R^4 es hidroxilo; R^5 es hidrógeno; R^6 es hidrógeno; R^7 es metilo; R^8 es hidrógeno; y X^1 y X^2 son ambos cloro (i.e., la porción glicopéptida es vancomicina).

En otra realización preferida, R^4 es hidrógeno; R^5 es hidroxilo; R^6 es hidrógeno; R^7 es metilo; R^8 es un grupo de fórmula (i); y X^1 y X^2 son ambos cloro (i.e., la porción glicopéptida es cloroorienticina o A82846B).

En una realización preferida, m es 0. En otra realización preferida, m es 1 o 2; más preferiblemente, 1. Aún en otra realización preferida m es 2 y los dos grupos R^3 están unidos para formar un grupo alquileo C_{3-5} ; más preferiblemente un grupo alquileo C_{3-4} .

Un grupo preferido de compuestos de fórmula I son aquellos de fórmula Ia en donde R^1 es $-Y^a-(W)_n-Y^b-$, donde n es 0 y Y^a y Y^b están unidos juntos para formar un grupo $-(CH_2)_{2-8}-$; R^2 es hidrógeno y m es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En esta realización, R^1 (i.e., Y^a y Y^b tomados juntos) es preferiblemente un grupo $-(CH_2)_{2-}$, $-(CH_2)_{3-}$, $-(CH_2)_{4-}$, $-(CH_2)_{5-}$ o $-(CH_2)_{6-}$; más preferiblemente $-(CH_2)_{3-}$.

Otro grupo preferido de compuestos de formula I son aquellos de formula Ia en donde R¹, R², R³ y m son como se define en la Tabla I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Tabla 1

Ej. No	R ¹				R ²	R ³	M
	Y ^a	W	Y ^b	n			
1	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	—	0
2	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	2-CH ₃ -	1
3	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	3-CH ₃ -	1
4	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	4-CH ₃ -	1
5	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	2-CH ₃ O-	1
6	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	3-CH ₃ O-	1
7	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	4-CH ₃ O-	1
8	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	2-CH ₃ S-	1
9	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	3-CH ₃ S-	1
10	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	4-CH ₃ S-	1
11	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	2-F-	1
12	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	3-F-	1
13	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	4-F-	1
14	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	2-Cl-	1
15	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	3-Cl-	1
16	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	4-Cl-	1
17	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	2-Ph- ¹	1
18	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	3-Ph-	1
19	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	4-Ph-	1
20	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	4-ciclopropil-	1
21	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	4-[HOOCCH ₂ S-]	1
22	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	4-NH ₂ C(O)-	1
23	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	2,3-di-CH ₃ -	2
24	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	3,4-di-CH ₃ -	2
25	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	3,5-di-CH ₃ -	2
26	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	3,4-di-CH ₃ O-	2
27	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	3-CH ₃ -4-CH ₃ O-	2

28	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	3-CH ₃ O-4-F-	2
29	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	2,3[-(CH ₂) ₄ -]	2
30	-CH ₂ CH ₂ -	—	-CH ₂ -	0	-H	2,3-(CH ₂ CH ₂ CH ₂ -)	2
31	-(CH ₂) ₃ -	—	-(CH ₂) ₃ -	0	-H	—	0
32	-CH ₂ CH ₂ -	-O-	-CH ₂ CH ₂ -	1	-H	—	0
33	-CH ₂ -	1,4-(-Ph-) ²	-CH ₂ -	1	-H	—	0

¹ pH = fenilo

² 1,4-(-Ph-)² = 1.4-fenileno

En el intermediario de formula II:

Q es preferiblemente halo o el grupo piridinio definido.

P¹ es preferiblemente hidrógeno o *tert*-butoxicarbonilo.

P² es preferiblemente hidrógeno o trifenilmetilo.

P³ es preferiblemente hidrógeno o *p*-metoxibencilo.

R¹, R², R³ y *m* son preferiblemente como se definió aquí, incluyendo cualquier realización, sustituyentes o valores preferidos.

En el intermediario de formula III:

P¹ es preferiblemente hidrógeno o *tert*-butoxicarbonilo.

P² es preferiblemente hidrógeno, formilo o trifenilmetilo.

P³ es preferiblemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o *p*-metoxibencilo.

R¹ y R² son preferiblemente como se definió aquí, incluyendo cualquier realización, sustituyentes o valores preferidos.

Definiciones

Al describir los compuestos, composiciones, métodos y procesos de esta invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otra forma.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otra forma, dichos grupos alquilo típicamente contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos alquilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

El término "alquileo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otra forma, dichos grupos alquileo típicamente contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos alquileo representativos incluyen, a manera de ejemplo, metileno, etano-1,2-diil ("etileno"), propano-1,2-diil, propano-1,3-diil, butano-1,4-diil, pentano-1,5-diil y similares.

El término "alquénilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos uno, y típicamente 1, 2, o 3 enlaces dobles de carbono-carbono. A menos que se defina de otra forma, dichos grupos alquénilo típicamente contienen de 2 a 10 átomos de carbono. Grupos alquénilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-but-2-enilo, *n*-hex-3-enilo y similares.

El término "alquínilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos uno, y típicamente 1, 2, o 3 enlaces triples de carbono-carbono. A menos que se defina de otra forma, dichos grupos alquínilo típicamente contienen de 2 a 10

átomos de carbono. Grupos alquino representativos incluyen, a manera de ejemplo, etinilo, *n*-propinilo, *n*-but-2-inilo, *n*-hex-3-inilo y similares.

El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático monovalente que tiene un anillo simple (i.e., fenilo) o anillos fusionados (i.e., naftaleno). A menos que se defina de otra forma, dichos grupos arilo típicamente contienen de 6 a 10 átomos de anillo de carbono. Grupos arilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, fenilo y naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo y similares.

El término "arileno" se refiere a un hidrocarburo aromático divalente que tiene un anillo simple (i.e., fenileno) o anillos fusionados (i.e., naftalendiilo). A menos que se defina de otra forma, dichos grupos arileno típicamente contienen de 6 a 10 átomos de anillo de carbono. Grupos arileno representativos incluyen, a manera de ejemplo, 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno y naftalen-1,5-diilo, naftalen-2,7-diilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado monovalente. A menos que se defina de otra forma, dichos grupos cicloalquilo típicamente contienen de 3 a 10 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "cicloalquileno" se refiere a un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado divalente. A menos que se defina de otra forma, dichos grupos cicloalquileno típicamente contienen de 3 a 10 átomos de carbono. Grupos cicloalquileno representativos incluyen, a manera de ejemplo, ciclopropan-1,2-diilo, ciclobutil-1,2-diilo, ciclobutil-1,3-diilo, ciclopentilo-1,2-

diilo, ciclopentilo-1,3-diilo, ciclohexilo-1,2-diilo, ciclohexilo-1,3-diilo, ciclohexilo-1,4-diilo y similares.

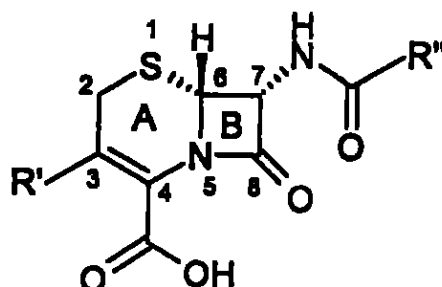
El término "halo" se refiere a fluor, cloro, bromo y yodo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente que tiene un anillo simple o dos anillos fusionados que contienen en el anillo al menos un heteroátomo (típicamente 1 a 3 heteroátomos) seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. A menos que se defina de otra forma, dichos grupos heteroarilo típicamente contienen de 5 a 10 átomos de anillo totales. Grupos heteroarilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, especies monovalentes de pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofeno, triazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, triazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares, en donde el punto de unión está en cualquier carbono disponible o átomo de anillo de nitrógeno.

El término "heteroarileno" se refiere a un grupo aromático divalente que tiene un anillo simple o dos anillos fusionados y contiene al menos un heteroátomo (típicamente 1 a 3 heteroátomos) seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. A menos que se defina de otra forma, dichos grupos heteroarileno típicamente contienen de 5 a 10 átomos de anillo totales. Grupos heteroarileno representativos incluyen, a manera de ejemplo, especies divalentes de pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofeno, triazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, triazina, indol, benzofurano, benzotiofen, bencimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares, en donde el punto de unión está en cualquier carbono disponible o átomo de anillo de nitrógeno.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo saturado o insaturado (no-aromático) monovalente que tiene un anillo simple o anillos múltiples condensados y que contiene en el anillo al menos un heteroátomo (típicamente 1 a 3 heteroátomos) seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. A menos que se defina de otra forma, dichos grupos heterocíclicos típicamente contienen de 2 a 9 átomos de anillo totales. Grupos heterocíclicos representativos incluyen, a manera de ejemplo, especies monovalentes de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 3-pirrolina y similares, en donde el punto de unión está en cualquier carbono disponible o átomo de anillo de nitrógeno.

El término "cefalosporina" se usa aquí en su forma reconocida por la técnica para referirse a un sistema de anillo de β -lactama que tiene la siguiente formula general y sistema numérico:



El término "antibiótico glicopéptido" o "glicopéptido" se usa aquí en su forma reconocida por la técnica para referirse a la clase de antibióticos conocidos como glicopéptidos o dalbapéptidos. Ver, por ejemplo, R. Nagarajan, "Glycopeptide Antibiotics", Marcel Dekker, Inc. (1994) y referencias citadas aquí. Glicopéptidos representativos incluyen vancomicina, A82846A (eremomicina), A82846B (Cloroorienticina A), A82846C, PA-42867-A (orienticina A), PA-42867-C, PA-42867-D y similares.

El término "vancomicina" se usa aquí en su forma reconocida por la técnica para referirse al antibiótico glicopéptido conocido como vancomicina. En los compuestos de la presente invención, el punto de unión para la mitad de enlace está en el "C-terminal" de vancomicina.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es aceptable para administración a un paciente, como un mamífero (e.g., sales que tienen seguridad mamífera aceptable para un régimen dado de dosis). Dichas sales se pueden derivar de bases orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables, o de ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio, zinc y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas que se encuentran naturalmente y similares, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluye acético, ascórbico, bencensulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glucorónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico,

isetiónico, láctico, lactobiónico, maléico, málico, mandélico, metanosulfónico, mónico, naftalensulfónico, nicotínico, nítrico, pamónico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares. Se prefieren particularmente los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maléico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

El término "sales de este" se refiere a un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido es reemplazado por un catión, como un catión de metal o un catión orgánico y similares (e.g., un catión NH_4^+ y similares). Preferiblemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no se requiere para sales de compuestos intermediarios que no se busca que sean para administración a un paciente.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva " se refiere a una cantidad suficiente para efectuar un tratamiento cuando es administrada a un paciente en necesidad de tratamiento.

El término "tratamiento" o "tratar" como se usa aquí se refiere al tratamiento o trato de una enfermedad o condición médica (tal como una infección bacterial) en un paciente, como un mamífero (particularmente un humano o un animal compañero) que incluye:

- (a) prevención de la ocurrencia de la enfermedad o condición médica, i.e., tratamiento profiláctico de un paciente;
- (b) mejoramiento de la enfermedad o condición médica, i.e., eliminando o causando regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente;

- (c) supresión de la enfermedad o condición médica, i.e., desacelerando o deteniendo el desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente; o
- (d) alivio de los síntomas de la enfermedad o condición médica en un paciente.

El término "cantidad inhibidora de crecimiento" se refiere a una cantidad suficiente para inhibir el crecimiento o reproducción de un microorganismo, o suficiente para producir la muerte o lisis de el microorganismo incluyendo la bacteria gram positiva.

El término "cantidad inhibidora de biosíntesis de la pared celular" se refiere a una cantidad suficiente para inhibir la biosíntesis de la pared celular en un microorganismo incluyendo la bacteria gram positiva.

El término "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o átomo que puede ser desplazado por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A manera de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos cloro, bromo y yodo; y grupos éster sulfónicos como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; grupos de éster activados, como 7-azabenzotriazol-1-oxi y similares; grupos aciloxy, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

El término "derivados protegidos de este" se refiere a un derivado del compuesto especificado en el cual uno o más grupos funcionales del compuesto están protegidos de reacciones no deseadas con un grupo bloqueador o protector. Grupos funcionales que pueden ser protegidos, a manera de ejemplo, incluyen grupos de ácido carboxílico, grupos amino,

grupos hidroxilo, grupos tiol, grupos carbonilo y similares. Grupos protectores representativos para ácidos carboxílicos incluyen ésteres (como éster *p*-metoxibencilo) amidas e hidrazidas; para grupos amino, carbamatos como el *tert*-butoxicarbonilo) y amidas; para grupos hidroxilo, éteres y ésteres; para grupos tiol, tioéteres y tioésteres; para grupos carbonilo, acetales y quetales; y similares. Dichos grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la técnica y están descritos, por ejemplo, en T.W. Green y G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, New York, 1999, y las referencias citadas aquí.

El término "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector apropiado para evitar reacciones no deseadas en un grupo amino. Grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, *tert*-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluoroenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), *tert*-butildimetilsililo (TBS) y similares.

El término "grupo protector carboxi" se refiere a un grupo protector apropiado para evitar reacciones no deseadas en un grupo carboxi. Grupos carboxi protectores representativos incluyen, pero no se limitan a, ésteres como metilo, etilo, *tert*-butilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PBM), 9-fluoroenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), *tert*-butildimetilsililo (TBS), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y similares.

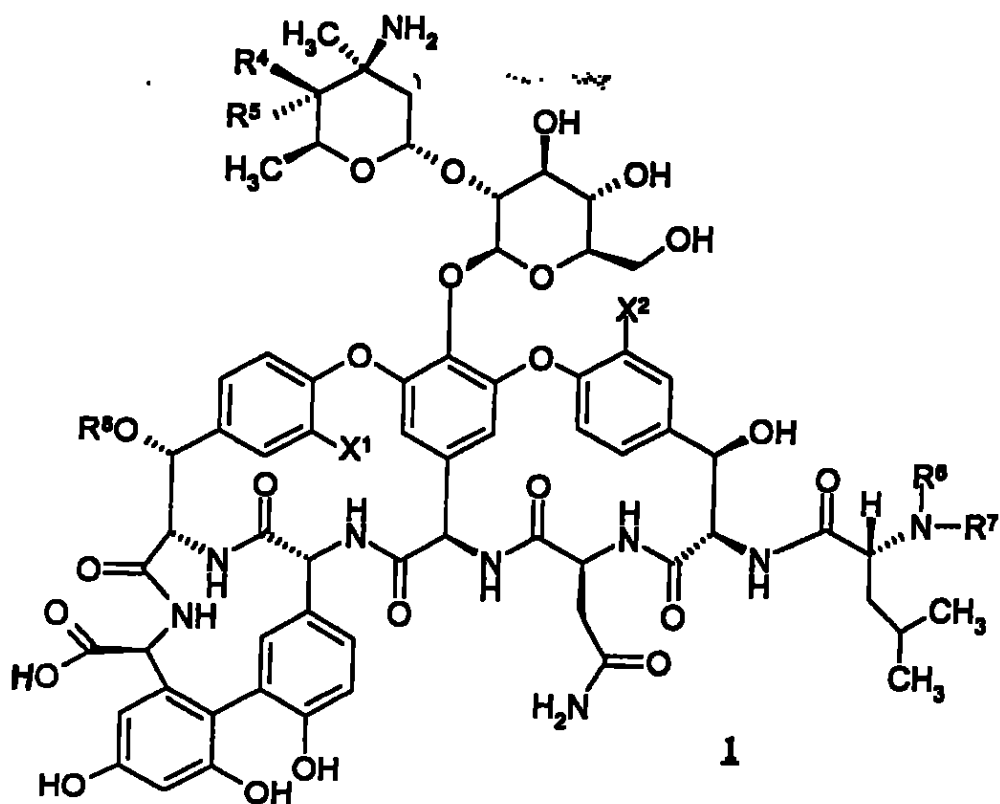
Procedimientos Sintéticos Generales

Los compuestos glicopéptido-cefalosporina entrecruzados de esta invención se pueden preparar de materiales de partida fácilmente

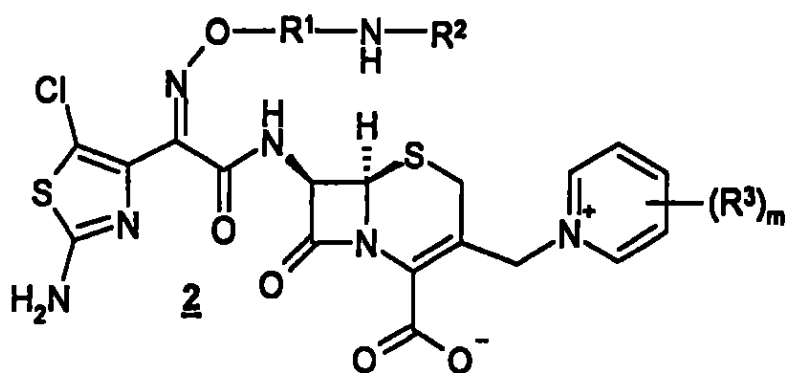
disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (i.e. temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se exprese lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos particulares o solventes usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas fácilmente por el experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Adicionalmente, como será obvio para los expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios o deseados para prevenir que ciertos grupos funcionales tengan reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para protección y desprotección de dichos grupos funcionales, es bien conocida en la técnica. Los grupos protectores diferentes a los ilustrados en los procedimientos descritos aquí se pueden usar, si se desea. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su incorporación y remoción están descritos en T.W. Green y G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, New York, 1999, y las referencias citadas aquí.

En un método preferido de síntesis, los compuestos de fórmula I se preparan mediante la reacción de un glicopéptido de fórmula 1:



donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 y X^2 son como se definió aquí, o una sal de este, con un compuesto de formula 2:



donde R^1 , R^2 , R^3 y m son como se definió aquí, o una sal o derivado protegido de este; para proveer un compuesto de formula 1, o una sal o derivado protegido de este.

Típicamente esta reacción es conducida mediante acoplamiento del glicopéptido 1, o sal de este, con aproximadamente 0.5 a 1.5 equivalentes, preferiblemente aprox. 0.9 a 1.1 equivalentes, de un compuesto de formula 2

en un diluyente inerte, como el DMF, usando un reactivo de acoplamiento ácido carboxílico-amina (péptido) convencional. En esta reacción, el glicopéptido 1 o una sal de este, es típicamente primero contactado con el reactivo de acoplamiento en presencia de un exceso, preferiblemente de aproximadamente 1.8 a 2.2 equivalentes, de una amina, como la diisopropiletilamina a una temperatura que varía entre aproximadamente –20°C y 25°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 0.25 a 3 horas.

Preferiblemente, luego se adiciona ácido trifluoroacético en exceso (típicamente 2 equivalentes aproximadamente) para formar una sal de TFA de cualquier exceso de diisopropiletilamina. Luego la reacción es generalmente enfriada a una temperatura de aproximadamente –20°C a 10°C, preferiblemente a aproximadamente 0°C, y se adiciona el intermediario 2, seguido por un exceso de 2,4,6-colidina. Esta reacción es típicamente mantenida a aproximadamente 0°C durante aprox. 1 a 6 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

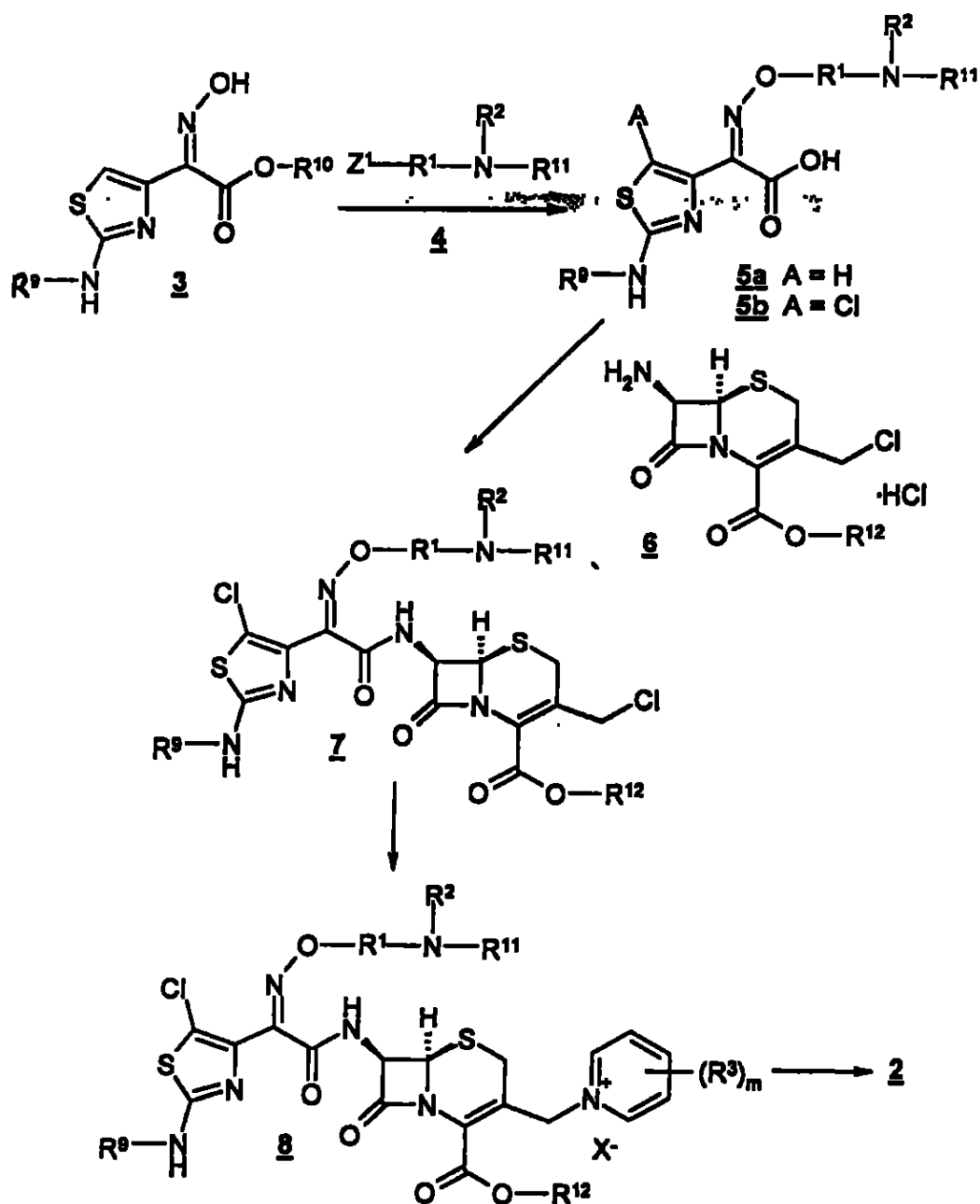
Un reactivo de acoplamiento preferido para uso en esta reacción comprende aproximadamente 0.5 a 1.5 equivalentes, preferiblemente de aprox. 0.9 a 1.1 equivalentes, de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino fosfonio (PyBOP) y aproximadamente 0.5 a 1.5 equivalentes, preferiblemente de aprox. 0.9 a 1.1 equivalentes, de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT). Otros reactivos de acoplamiento adecuados incluyen hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinilo)fosflinico (BOC-Cl); difenilfosforil azida (DPPA); cloruro

difenilfosfínico; clorofosfato de difenilo (DPCP) y HOAT; difenilfosfinato de pentafluorofenilo y similares.

Después que la reacción de acoplamiento está completa, cualquier grupo protector presente en el producto es luego removido usando procedimientos y reactivos convencionales. Al terminar esta reacción, el producto de reacción, i.e., un compuesto de fórmula I, es aislado y purificado usando procedimientos convencionales tales como cromatografía de columna, HPLC, recristalización y similares.

Los glicopéptidos de fórmula 1 adecuados para el uso en el procedimiento anterior están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante fermentación del organismo productor de glicopéptido apropiado, seguido por el aislamiento del glicopéptido del caldo de fermentación resultante usando procedimientos y equipos reconocidos en la técnica.

El intermediario de cefalosporina 2 usado en el procedimiento anterior se prepara fácilmente con materiales de partida y reactivos disponibles comercialmente usando procedimientos convencionales. A manera de ejemplo, el intermediario 2 se puede preparar como se muestra en el esquema A:



Como se ilustra en el esquema A, el intermediario **3** tiazol (en donde R^9 es un grupo protector de amino, como un grupo tritilo, y R^{10} es un grupo protector carboxi, como el grupo etilo) primero reacciona con una amina ω -funcionalizada de formula **4** (en donde R^1 y R^2 son como se definió aquí, R^{11} es un grupo protector de amino como el grupo *tert*-butoxicarbonilo (BOC), y Z^1 es un grupo saliente como cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato y similares) para producir, después de remover el grupo protector carboxi (i.e., R^{10}) un intermediario de formula **5a**.

Esta reacción es típicamente conducida primero por contacto de 3 con aproximadamente de 1.0 a 1.1 equivalentes, preferiblemente con aprox. 1.02 a 1.06 equivalentes, de un compuesto de formula 4 en un diluyente inerte como el DMF, a una temperatura entre aprox. 0°C y 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 0.5 a 6 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. Esta reacción es típicamente conducida en presencia de exceso, preferiblemente de 1.1 a 5 equivalentes aproximadamente, de una base como el carbonato de cesio. Adicionalmente, cuando Z¹ es cloro o bromo, opcionalmente se adiciona una cantidad catalítica, preferiblemente de 0.2 a 0.5 equivalentes aprox. de un yoduro de trialquilamonio como el yoduro de tetrabutilamonio, para facilitar la reacción mediante la generación del derivado de yodo 4 in situ.

La remoción del grupo protector carboxi (i.e., R¹⁰) luego produce el intermediario 5a. Por ejemplo, cuando el grupo protector carboxi es un éster de alquilo, como un grupo etilo, el éster es fácilmente hidrolizado al ácido carboxílico mediante el contacto del éster con un exceso, preferiblemente con aproximadamente 1.1 a 2.5 equivalentes, de un hidróxido de metal alcalino como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Esta reacción se conduce típicamente en un diluyente inerte como etanol, a una temperatura que varía entre aproximadamente 0°C y 100°C durante aproximadamente 0.5 a 6 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa, para producir el intermediario 5a.

Los compuestos de tiazol de la formula 3 están disponibles comercialmente de, por ejemplo, Aldrich, Milwaukee, WI, o se pueden preparar de materiales de partida y reactivos disponibles comercialmente usando procedimientos convencionales.

En forma similar, las aminas ω -funcionalizadas de fórmula 4 se preparan fácilmente de materiales de partida y reactivos disponibles comercialmente usando procedimientos convencionales. Los compuestos preferidos de fórmula 4 incluyen, a manera de ilustración, *N*-BOC-3-bromopropilamina; *N*-BOC-6-yodohexilamina; *N*-BOC-2-(2-yodoetoxi)etilamina; *N*-BOC-4-(yodometil)bencilamina y similares. Estos compuestos se preparan fácilmente de materiales de partida disponibles comercialmente usando reactivos y condiciones de reacción conocidas.

El intermediario 5a es luego clorado para producir el intermediario 5b. Esta reacción es típicamente conducida mediante contacto de 5a con aproximadamente 1.0 a 1.2 equivalentes de un agente de clorinación, como la *N*-clorosuccinimida, en un diluyente inerte como cloroformo o DMF, a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 a 24 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

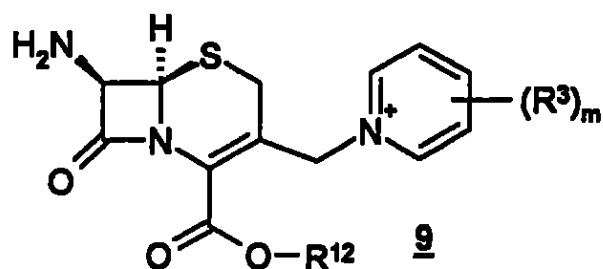
El intermediario 5-cloro-1,3-tiazol 5b es luego acoplado con el intermediario 6 (donde R^{12} es hidrogeno o un grupo protector de carboxilo adecuado, como un grupo *p*-metoxibencilo) para producir el intermediario 7. Cuando R^{12} es *p*-metoxibencilo, el intermediario 6 está comercialmente disponible en Otsuka, Japón. Típicamente, esta reacción es conducida mediante contacto de 5b con aproximadamente 0.8 a 1 equivalentes de 6 en presencia de un reactivo de acoplamiento bajo condiciones de reacción de acoplamiento convencionales. Un agente de acoplamiento preferido para esta reacción es el oxiclورو de fósforo (típicamente de aprox. 1.1 a 1.2 equivalentes) y una cantidad en exceso de una amina, como la 2,4,6-colidina o diisopropiletilamina. La reacción de acoplamiento es típicamente

conducida en un diluyente inerte como THF, a una temperatura que varía entre aproximadamente -50°C y 25°C , durante cerca de 0.5 a 6 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa, para producir el intermediario 7. Para evitar la isomerización, esta reacción se conduce preferiblemente a -35°C usando 2,4,6-colidina como la base.

El intermediario 7 luego reacciona con una piridina o piridina sustituida para producir el intermediario 8, donde R^3 y n son como se definió aquí. Esta reacción es típicamente conducida primero por el intercambio del grupo cloro en 7 con un grupo yodo mediante el contacto de 7, con aproximadamente un equivalente de yoduro de sodio en acetona (reacción de Finkelstein) o DMF a temperatura ambiente durante aproximadamente de 0.25 a 2 horas. El Intermediario de yodo resultante típicamente no es aislado, pero reacciona *in situ* con aproximadamente 1.1 a 1.6 equivalentes de una piridina o piridina sustituida para producir 8. Típicamente, esta reacción es conducida a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a 12 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. La piridina o piridina sustituidas usadas en esta reacción están ya sea disponibles comercialmente, o se pueden preparar de materiales de partida y reactivos disponibles comercialmente usando procedimientos convencionales. Derivados de piridina representativos para uso en esta reacción incluyen piridina, 2-picolina, 3-picolina, 4-picolina, 2-metoxipiridina, 3-metoxipiridina, 4-metoxipiridina, 2-tiometoxipiridina, 3-tiometoxipiridina, 4-tiometoxipiridina, 4-carboxitiometoxipiridina, 2-fluoropiridina, 3-fluoropiridina, 4-fluoropiridina, 2-cloropiridina, 3-cloropiridina, 4-cloropiridina, 2-fenilpiridina, 3-fenilpiridina, 4-fenilpiridina, 4-ciclopropilpiridina, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, nicotinamida, isonicotinamida, 2,3-lutidina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina, 3,4-

dimetoxipiridina, 4-metoxi-3-metilpiridina, 4-fluoro-3-metoxipiridina, 2,3-ciclopentenopiridina, 2,3-ciclohexenopiridina y similares.

Alternativamente, el intermediario 5b se puede acoplar con un compuesto de formula 9:

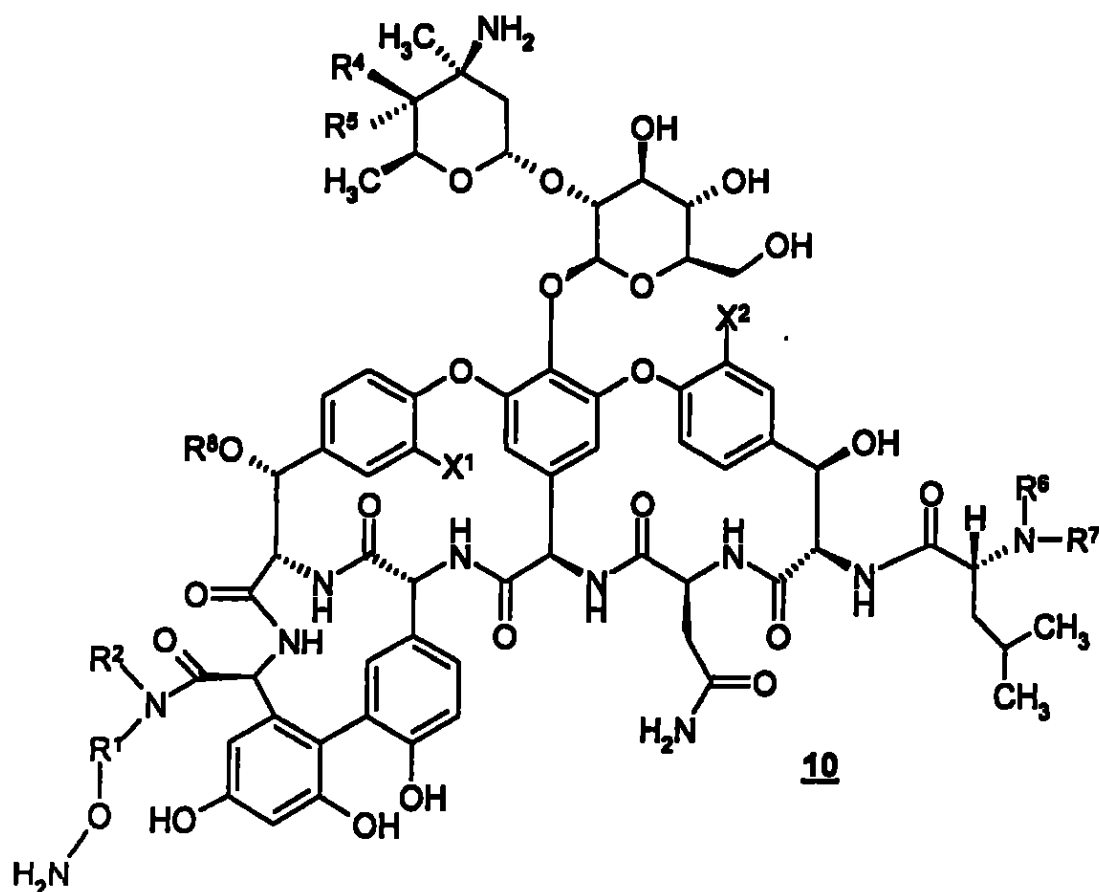


donde R^3 , R^{12} y m son como se definió aquí, para producir el intermediario 8. Esta reacción se conduce típicamente mediante el contacto de 5b con aproximadamente de 0.9 a 1.1 equivalentes del intermediario 9 o una sal de este, en un diluyente inerte como DMF, en presencia de un agente de acoplamiento, como el 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC); PyBOT y HOAT o HOBT; HATU; BOP-Cl; DPPA; DPCP y HOAT; y similares. Generalmente, la reacción de acoplamiento se conduce a una temperatura que varía entre aproximadamente -40°C y 25°C durante aproximadamente 1 a 12 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. Los compuestos de formula 9 se preparan fácilmente con el intermediario 6 mediante reacción de 6 con piridina o una piridina sustituida a condiciones de reacción similares a las descritas anteriormente.

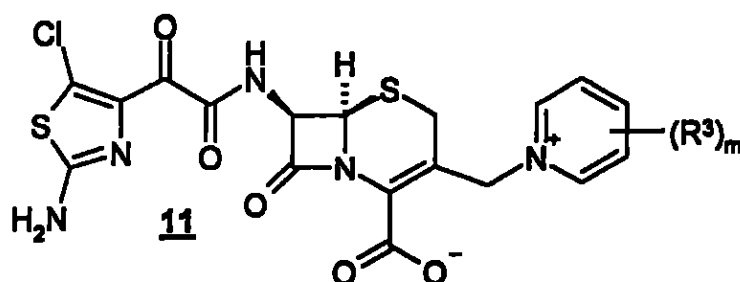
La remoción de los grupos protectores del intermediario 8 usando procedimientos y reactivos convencionales, luego produce el intermediario de cefalosporina 2. Por ejemplo, cuando R^9 es trilo, R^{11} es *tert*-butoxicarbonilo y R^{12} es *para*-metoxibencilo, los grupos protectores son

removidos convenientemente mediante el tratamiento de 8 con un exceso de ácido trifluoroacético y exceso de anisol o trietilsilano en un diluyente inerte como diclorometano o heptano, a temperatura ambiente durante aproximadamente de 1 a 12 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. La cefalosporina desprotegida resultante 2 es típicamente aislada y purificada usando procedimientos convencionales como precipitación, liofilización y HPLC de fase reversa.

Alternativamente, los compuestos de formula I se pueden preparar mediante la reacción de un derivado de glicopéptido de formula 10:



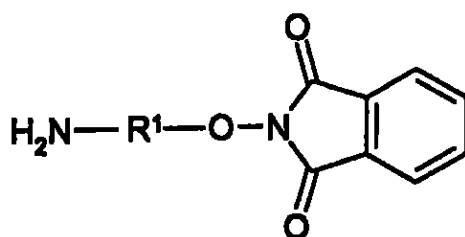
o una sal de este, donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 y X^2 son como se definió aquí, con un derivado de cefalosporina de formula 11:



o una sal o derivado protegido de este (donde R^3 y m son como se definió aquí) para producir un compuesto de formula I, o sal de este.

Esta reacción es típicamente conducida mediante el contacto de 10 con aproximadamente de 1 a 1.5 equivalentes de 11 en un diluyente inerte, como agua, metanol o mezclas de estos, a un pH entre aproximadamente 4 a 6.5. Esta reacción se conduce generalmente a una temperatura entre aproximadamente -20°C y 40°C durante aproximadamente 1 a 6 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

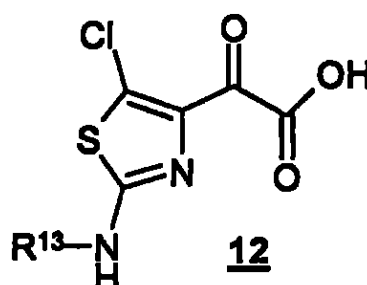
Los derivados de vancomicina de formula 10 usados en esta reacción se preparan fácilmente mediante el acoplamiento de la vancomicina o una sal de esta, con un derivado de ftalamido de la formula:



donde R^1 es como se definió aquí, bajo condiciones de acoplamiento convencionales. Por ejemplo, esta reacción se conduce típicamente mediante el contacto de vancomicina con aproximadamente de 1.1 a 1.2 equivalentes del compuesto ftalamido en presencia de un reactivo de acoplamiento como el PyBOP y HOAT y similares, y una base adecuada como diisopropiletilamina. Generalmente, esta reacción se conduce en un

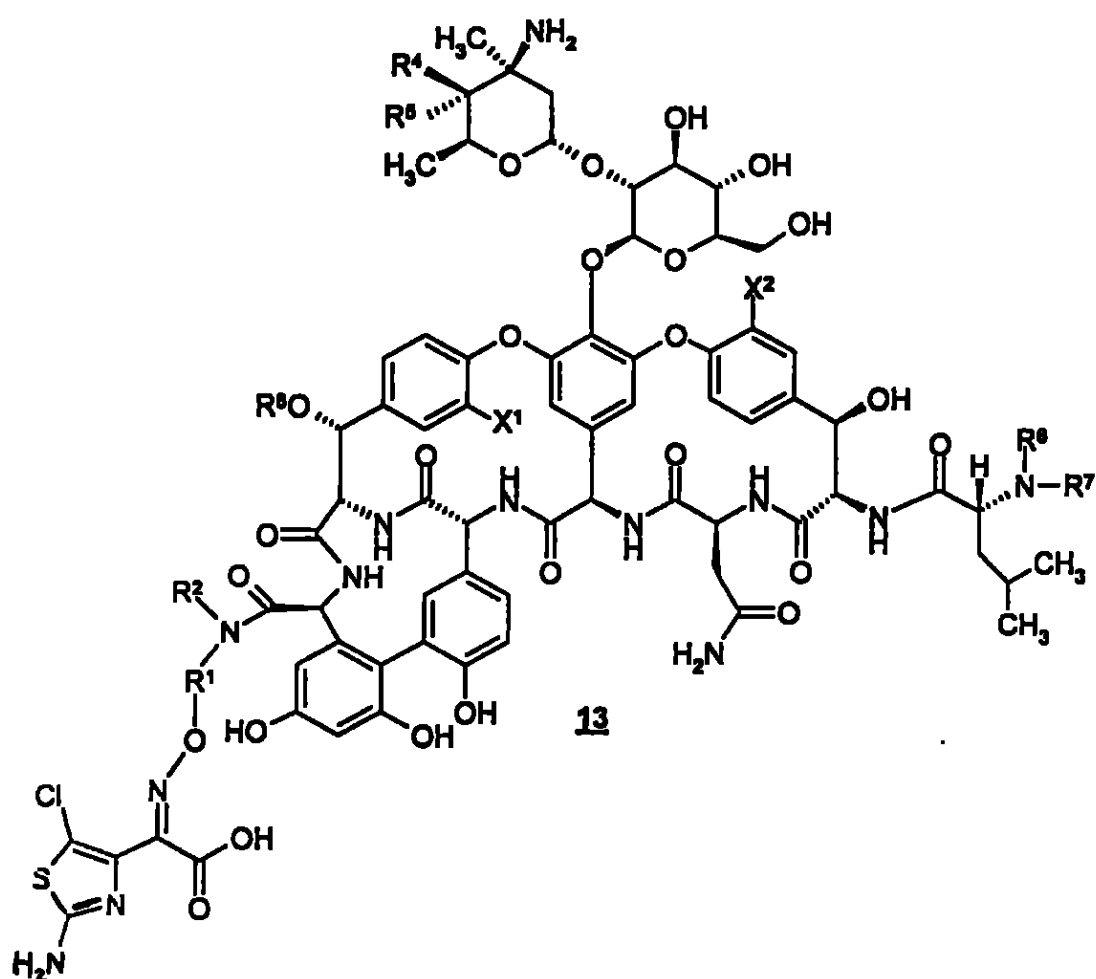
diluyente inerte, como DMF, a una temperatura que varía ente aproximadamente -20°C y 40°C, durante aproximadamente 0.5 a 6 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. Los compuestos de ftalamido usados en esta reacción se preparan fácilmente usando procedimientos y reactivos convencionales.

Los derivados de vancomicina de formula 11 se pueden preparar, por ejemplo, mediante acoplamiento de un compuesto de formula 9 anterior, con un compuesto tiazol de formula 12:



o una sal de este, donde R^{13} es hidrógeno o un grupo protector de amino (como un grupo formilo o trilo). Esta reacción de acoplamiento se conduce típicamente mediante el contacto de 9 con aproximadamente 0.9 a 1.1 equivalentes de 12 en un diluyente inerte como DMF, en presencia de un reactivo de acoplamiento como EDC y HOAT, y una base adecuada como 2,4,6-colidina. Generalmente, esta reacción se conduce a una temperatura que varía entre aproximadamente -20°C y 20°C, durante aproximadamente 0.5 a 6 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

Adicionalmente, los compuestos de formula I se pueden preparar mediante la reacción de un derivado de glicopéptido de formula 13:



o una sal de este, donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 y X^2 son como se definió aquí, con un compuesto de fórmula 9 anterior, para producir un compuesto de fórmula I, o una sal de este.

Esta reacción de acoplamiento se conduce típicamente mediante el contacto de 13 con un reactivo de acoplamiento como DIPC y HOAT, y aproximadamente de 0.5 a 2 equivalentes de 9 en un diluyente inerte como DMF, en presencia de una base adecuada como 2,4,6-colidina. Generalmente, esta reacción se conduce a una temperatura que varía ente aproximadamente -20°C y 40°C , durante aproximadamente 1 a 6 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

El compuesto de formula 13 usado en esta reacción se prepara fácilmente mediante el acoplamiento de vancomicina con el intermediario 5b anterior, usando procedimientos de acoplamiento convencionales descritos aquí.

Detalles adicionales acerca de condiciones y procedimientos específicos de reacción para la preparación de los compuestos representativos de esta invención o los intermediarios de estos, están descritos en los ejemplos enunciados más adelante.

Formulaciones Farmacéuticas

Los compuestos de glicopéptido-cefalosporina entrecruzados de esta invención son típicamente administrados a un paciente en forma de una composición farmacéutica. En consecuencia, en uno de sus aspectos de composición, esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Se puede usar cualquier vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de esta invención. La elección de un vehículo o excipiente particular, o combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración usado para tratar un paciente particular o del tipo de infección bacterial. En este aspecto, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo particular de administración, como administración oral, tópica, inhalada o parenteral, también está dentro del alcance de los expertos en las técnicas

farmacéuticas. Adicionalmente, los ingredientes para dichas composiciones están comercialmente disponibles en, por ejemplo, Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178. A manera de ilustración adicional, las técnicas de formulación convencionales están descritas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mace Publishing Co., Filadelfia, PA 17 edición, (1985) y "*Modern Pharmaceutics*", Marcel Dekker, Inc., 3 edición. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Las composiciones farmacéuticas de esta invención típicamente contendrán una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Típicamente, dichas composiciones farmacéuticas contendrán aproximadamente 0.1 a 90% en peso del agente activo, y más generalmente de aproximadamente 10 a 30% del agente activo.

Las composiciones farmacéuticas preferidas de esta invención son las adecuadas para administración parenteral, particularmente administración intravenosa. Dichas composiciones farmacéuticas típicamente comprenden una solución acuosa estéril, fisiológicamente aceptable que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Soluciones de vehículos acuosos fisiológicamente aceptables adecuadas para administración intravenosa de agentes activos son bien conocidas en la técnica. Dichas soluciones acuosas incluyen, a manera de ejemplo, 5% de dextrosa, soluciones de Ringer (inyección lactada de Ringer, inyección lactada de Riger más 5% de dextrosa, inyección de Ringer acilada), Normosol-M, Isolyte E y similares.

Opcionalmente, dichas soluciones acuosas puede contener un co-solvente, por ejemplo, polietilen glicol; un agente quelatante, por ejemplo, ácido tetracético etilendiamina; un agente solubilizante, por ejemplo, una ciclodextrina; un anti-oxidante, por ejemplo, metabisulfito de sodio y similares.

Si se desea, las composiciones acuosas farmacéuticas de esta invención se pueden liofilizar y posteriormente reconstituir con un vehículo adecuado antes de la administración. En una realización preferida, la composición farmacéutica es una composición liofilizada que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Preferiblemente, el vehículo de esta composición comprende sucrosa, manitol, dextrosa, dextrano, lactosa o una combinación de estos. Más preferiblemente, el vehículo comprende sucrosa, manitol o una combinación de estos.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de esta invención contienen una ciclodextrina. Cuando se usa en las composiciones farmacéuticas de esta invención, la ciclodextrina es preferiblemente hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil éter β -ciclodextrina. En dichas formulaciones, la ciclodextrina comprenderá aproximadamente de 1 a 25 por ciento en peso; preferiblemente, aproximadamente 2 a 10 por ciento en peso de la formulación. Adicionalmente, la relación de peso de ciclodextrina a agente activo variará típicamente de aproximadamente 1:1 a 10:1.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención están preferiblemente empacadas en una forma de dosis de unidad. El término “forma de dosis de unidad” se refiere a una unidad discreta físicamente, adecuada para dosificar un paciente, i.e., cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado ya sea solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosis de unidad pueden estar empacadas en ampolletas estériles herméticamente selladas, y similares.

Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención:

Formulación Ejemplo A

Una solución congelada adecuada para preparar una solución inyectable que se prepara de la siguiente forma:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto Activo	10 a 1000 mg
Excipientes (e.g., dextrosa)	0 a 50 g
<u>Agua para la solución de inyección</u>	<u>10 a 100 mL</u>

Procedimiento Representativo: Los excipientes, si los hay, se disuelven en aproximadamente 80% del agua para inyección y se adiciona y disuelve el compuesto activo.

El pH es ajustado con hidróxido de sodio 1M de 3 a 4.5 y luego el volumen es ajustado a 95% del volumen final con agua para inyección. El pH es verificado y ajustado si es necesario, y el volumen es ajustado al volumen final con agua para inyección. Luego la

formulación es filtrada estéril a través de un filtro de 0.22 micrones y el colocada en un vial estéril bajo condiciones asépticas. El vial es tapado, etiquetado y almacenado congelado.

Formulación Ejemplo B

Un polvo liofilizado adecuado para preparar una solución inyectable que se prepara de la siguiente forma:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto Activo	10 a 1000 mg
Excipientes (e.g., manitol y/o sucrosa)	0 a 50 g
Agente Buffer (e.g., citrato)	0 a 500 mg
<u>Agua para inyección</u>	<u>10 a 100 mL</u>

Procedimiento Representativo: Los excipientes y/o los agentes buffer, si los hay, se disuelven en aproximadamente 60% del agua para la inyección . El compuesto activo es adicionado y disuelto y el pH es ajustado con hidróxido de sodio 1M de 3 a 4.5, y el volumen es ajustado al 95% del volumen final con agua para inyección. El pH es verificado y ajustado si es necesario, y el volumen es ajustado al volumen final con agua para inyección. Luego la formulación es filtrada estéril a través de un filtro de 0.22 micrones y el colocada en un vial estéril bajo condiciones asépticas. Luego la formulación es liofilizada usando un ciclo de liofilización apropiado. El vial es tapado (opcionalmente bajo vacío parcial o nitrógeno seco), etiquetado y almacenado bajo refrigeración.

Formulación Ejemplo C

Una solución inyectable para administración intravenosa a un paciente se prepara a partir de la formulación del Ejemplo B anterior, de la siguiente forma:

Procedimiento Representativo: El polvo liofilizado de la Formulación del Ejemplo B (e.g. que contiene de 10 a 1000 mg del compuesto activo) es reconstituido con 20 mL de agua estéril y la solución resultante es adicionalmente diluida con 80 mL de solución salina estéril en una bolsa de infusión de 100 mL. La solución diluida es luego administrada a un paciente intravenosamente durante de 30 a 120 minutos.

Utilidad

Los compuestos glicopéptido-cefalosporina entrecruzados de la invención son útiles como antibióticos. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento o prevención de infecciones bacteriales y otras condiciones médicas relacionadas con bacterias en mamíferos, incluyendo humanos y sus animales de compañía (i.e. perros, gatos, etc.) que son causadas por microorganismos susceptibles a los compuestos de esta invención.

En consecuencia, en uno de sus aspectos de método, esta invención provee un método de tratamiento de una infección bacterial en un mamífero. El método comprende la administración a un mamífero en necesidad de tratamiento, de una composición farmacéutica que comprende un vehículo

farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

A manera de ilustración, los compuestos de esta invención son particularmente útiles para el tratamiento o prevención de infecciones causadas por la bacteria Gram-positiva y microorganismos relacionados. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son efectivos para el tratamiento o prevención de infecciones causadas por ciertos *Enterococcus* spp.; *Staphylococcus* spp., incluyendo staphylococci negativo coagulase (CNS); *Streptococcus* spp.; *Listeria* spp.; *Clostridium* spp.; *Bacillus* spp.; y similares. Ejemplos de especies bacteriales efectivamente tratadas con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA); *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina (MSSA); *Staphylococcus aureus* susceptible al intermediario de glicopéptido (GISA); *Staphylococcus epidermitis* resistente a la meticilina (MRSE); *Staphylococcus epidermitis* sensible a la meticilina (MSSE); *Enterococcus faecalis* sensible a la vancomicina (EFSVS); *Enterococcus faecium* sensible a la vancomicina (EFMVS); *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina (PRSP); *Streptococcus pyogenes*; y similares. Los compuestos de esta invención son menos efectivos o no efectivos para el tratamiento o prevención de infecciones causadas por cepas de bacteria que son resistentes tanto a la vancomicina como las cefalosporinas.

Tipos representativos de infecciones o condiciones médicas relacionadas con la bacteria que se pueden tratar o prevenir con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a infecciones de la piel y de la estructura de la piel, infecciones del tracto urinario, neumonía, endocarditis, infecciones de la corriente sanguínea relacionadas con catéter,

osteomielitis y similares. Para el tratamiento de dichas condiciones, el paciente puede ya estar infectado con el microorganismo a ser tratado, o simplemente ser susceptible a la infección en cuyo caso el agente activo es administrado profilácticamente.

Los compuestos de esta invención son típicamente administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva mediante cualquier ruta de administración aceptable. Preferiblemente, los compuestos son administrados parenteralmente. Los compuestos pueden ser administrados en una dosis diaria simple o en dosis múltiples por día. El régimen de tratamiento puede requerir la administración durante períodos extendidos de tiempo, por ejemplo, durante varios días o durante una a seis semanas o más. La cantidad del agente activo administrado por dosis o la cantidad total administrada será típicamente determinada por el médico del paciente y dependerá de factores tales como la naturaleza y severidad de la infección, la edad y la salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, el (los) microorganismo(s) causantes de la infección, la ruta de administración y similares.

En general, las dosis adecuadas variarán de aproximadamente 0.25 a 10.0 mg/kg/día del agente activo, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a 2 mg/kg/día. Para un humano promedio de 70 kg, esto sumaría aproximadamente de 15 a 700 mg por día del agente activo, o preferiblemente aproximadamente de 35 a 150 mg por día.

Adicionalmente, los compuestos de esta invención son efectivos para inhibir el crecimiento de la bacteria. En esta realización, la bacteria es contactada ya sea *in vitro* o *in vivo* con una cantidad inhibidora de

crecimiento, de un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Típicamente, una cantidad inhibidora de crecimiento, variará de aproximadamente 0.008 $\mu\text{g/mL}$ a aproximadamente 50 $\mu\text{g/mL}$; preferiblemente de aproximadamente 0.008 $\mu\text{g/mL}$ a aproximadamente 25 $\mu\text{g/mL}$; y más preferiblemente, de aproximadamente 0.008 $\mu\text{g/mL}$ a aproximadamente 10 $\mu\text{g/mL}$. La inhibición del crecimiento bacterial se evidencia típicamente por una disminución o ausencia de reproducción de la bacteria y/o lisis de la bacteria, i.e., por una disminución de las unidades formadores de colonia en un volumen dado (i.e., por mL) durante un período de tiempo dado (i.e., por hora) comparada con una bacteria no tratada.

Los compuestos de esta invención también son efectivos para inhibir la biosíntesis de la pared celular bacterial. En esta realización, las bacterias son puestas en contacto ya sea *in vitro* o *in vivo* con una cantidad inhibidora de biosíntesis de la pared celular, de un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Típicamente, la cantidad inhibidora de biosíntesis de la pared celular variará de entre aproximadamente 0.04 $\mu\text{g/mL}$ a aproximadamente 50 $\mu\text{g/mL}$; preferiblemente de aproximadamente 0.04 $\mu\text{g/mL}$ a aproximadamente 25 $\mu\text{g/mL}$; y más preferiblemente, de aproximadamente 0.04 $\mu\text{g/mL}$ a aproximadamente 10 $\mu\text{g/mL}$. La inhibición de la biosíntesis de la pared celular bacterial se evidencia típicamente por la inhibición o ausencia de crecimiento de la bacteria, incluyendo lisis de la bacteria.

Adicionalmente a las propiedades antibacteriales sorprendentes e inesperadas, también se ha encontrado que los compuestos de esta invención poseen seguridad mamífera aceptable y solubilidad acuosa

aceptable. Adicionalmente, se ha encontrado que los compuestos de esta invención poseen cidalidad rápida sorprendente e inesperada contra cierta bacteria, incluyendo *Staphylococci aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y la *Staphylococci epidermitis* resistente a la meticilina (MRSE). Estas propiedades, así como la utilidad antibiótica de los compuestos de esta invención se puede demostrar usando diferentes ensayos *in vitro* e *in vivo* conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, ensayos representativos están descritos más detalladamente en los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Se ofrecen los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos para ilustrar esta invención y no deben interpretarse en ninguna forma como limitantes del alcance de esta invención. En los próximos ejemplos, las siguientes abreviaciones tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. Las abreviaciones no definidas aquí tienen su significado aceptado generalmente.

BOC	=	tert-butoxicarbonilo
CFU	=	Unidades formadoras de colonias
DCM	=	diclorometano
DIPEA	=	diisopropiletilamina
DMF	=	N,N-dimetilformamida
DMSO	=	dimetil sulfoxido
EtOAc	=	acetato de etilo
HOAT	=	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC	=	cromatografía liquida de alto desempeño
MIC	=	Concentración inhibidora mínima
MS	=	Espectrometría de masa

PMB	=	<i>p</i> -metoxibencilo
PyBOP	=	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
THF	=	Tetrahidrofurano
TLC	=	Cromatografía de capa delgada
TFA	=	ácido trifluoroacético

Todas las temperaturas reportadas en los siguientes ejemplos están en grados Celsius (°C) a menos que se indique de otra forma. También, y a menos que se indique de otra forma, los reactivos, materiales y solventes de partida fueron comprados a proveedores comerciales (tales como Aldrich, Fluka, Sigma y similares) y se usaron sin purificación adicional. El clorhidrato de vancomicina semi-hidratafo se compró en Alharma, Inc., Fort Lee, NJ 07024 (Alharma AS, Oslo, Noruega).

La HPLC de fase reversa se condujo típicamente usando una columna C₁₈ y (A) 98% de agua, 2% de acetonitrilo, 0.1% de TFA, con un gradiente de exceso (e.g. de 0 a aproximadamente 70%) de (B) 10% de agua, 90% de acetonitrilo, 0.1% de TFA, a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplo A

Síntesis de Sal de ácido (7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-aminopropoxilimino)acetamido]-3-[(1-piridinil)metil]-3-cefem-4-carboxilato bis-trifluoroacético

La siguiente síntesis está ilustrada, en parte, en el esquema A anterior.

Paso 1 – Preparación del *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-bromopropilamina (i.e., Compuesto 4 donde R^1 es $-(CH_2)_3$, R^2 es hidrógeno, R^{11} es BOC y Z^1 es bromo).

Se suspendió bromhidrato de 3-bromopropilamina (100 g, 457 mmol) en 1.6 L de THF anhidro. Esta mezcla fue enfriada a 0°C en un baño de hielo/agua y se agitó vigorosamente mientras se adicionaban 190 mL de trietilamina. A esta mezcla se le adicionó gota a gota anhídrido *tert*-butoxicarbonilo (112.6 g, 516 mmol) en 200 mL de THF. Se dejó que el baño de hielo se calentara a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche, tiempo en el cual la TLC indicó que la reacción estaba completa. Luego la mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado al vacío. El aceite residual fue diluido con 1500 mL de hexano y se almacenó a -20°C durante 3 días. La mezcla fue luego decantada y el sólido residual fue secado al vacío para producir 101 g (94% de rendimiento) del intermediario del título como un sólido blanco cristalino.

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.35-1.39 (s, 9H); 1.91-1.95 (m, 2H); 2.99-3.04 (t, 2H); 3.43-3.52 (t, 2H); 6.95-6.99 (t, 1H).

Paso 2 – Preparación de etil(*Z*)-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(3-*N*-BOC-aminopropoxiimino)acetato (i.e., éster de etilo del Compuesto 5a donde R^1 es $-(CH_2)_3$, R^2 es hidrógeno, R^9 es trifenilmetilo, R^{11} es BOC y A es hidrógeno).

Se disolvió clorhidrato de etil(*Z*)-2-(2-trifenilmetilamino)tiazol-4-il)-2-(hidroxiimino)acetato (100 g, 202.4 mmol) en 700 mL de DMF anhidro. A esta mezcla agitada se le adicionó carbonato de cesio (230.8g, 708.5 mmol) seguido por yoduro de tetrabutilamonio (18.7 g, 50.6 mmol). Luego se adicionó *N*-BOC-3-bromopropilamina (50.6 g, 212.5 mmol) en DMF (100 mL)

gota a gota durante 30 minutos. Luego la mezcla fue agitada durante dos horas, tiempo en el cual la HPLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla fue luego filtrada y la torta filtrada fue lavada con 200 mL de DMF. El filtrado fue disuelto en 2 L de acetato de etilo y lavado con 700 mL de HCl 1N, seguido por 700 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y finalmente con 500 mL de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada al vacío. El aceite residual fue disuelto en 250 mL de etanol en ebullición y vertida en un beaker. Una vez el material se había enfriado completamente, el sólido residual tipo arcilla fue colocado en un embudo Büchner y lavado con 50 mL de etanol previamente enfriado a -20°C (NOTA: El producto es moderadamente soluble en etanol y el uso de cantidades más grandes disminuirá el rendimiento total del producto final). Después de secado con aire, el sólido residual fue molido en un polvo fino en un mortero y mano de mortero y secado al vacío para producir 117 g (94% de rendimiento) del intermediario del título como un polvo fino color hueso.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 1.01-1.1 (t, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.60-1.70 (t, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.95-4.04 (m, 4H); 6.77-6.81 (t, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.16-7.38 (m, 15H), 8.80 (s, 1H).

MS m/z : 615.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3 – Preparación de (Z)-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(3-N-BOC-aminopropoxiimino)acetato (i.e., Compuesto 5a donde R^1 es $-(\text{CH}_2)_3$, R^2 es hidrógeno, R^3 es trifenilmetilo, R^4 es BOC y A es hidrógeno).

El éster de etilo del paso 2 anterior (84.2 g, 137 mmol) se suspendió en 400 mL de etanol anhidro y se calentó en un baño de aceite a 80°C con agitación. Después que todo el material se había disuelto, se adicionó

hidróxido de potasio (23.1 g, 411 mmol) en 150 mL de etanol gota a gota a la solución durante 20 minutos. Se empezó a formar un precipitado a los 10 minutos después que la adición de la base fue completa, y dentro de los otros 10 minutos la mezcla fue sólida. La mezcla fue removida del baño de aceite y enfriada en un baño de hielo. Se adicionaron acetato de etilo y agua a la mezcla enfriada que luego fue vertida en un embudo de separación. La mezcla fue lavada con ácido fosfórico 1N, que produjo la formación de un sólido blanco (NOTA: el lavado del producto con un ácido más fuerte, como el HCl 1N, produce degradación del producto). Se adicionó agua al embudo separador para disolver este sólido, y luego la capa orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y con salmuera. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada al vacío para producir el intermediario del título (80 g, 99% de rendimiento) como un sólido oscuro quemado.

Paso 4 – Preparación de (Z)-2-(2-trifenilmetilamino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-BOC-aminopropoxilmino)acetato (i.e., Compuesto 5b donde R¹ es -(CH₂)₃, R² es hidrógeno, R⁹ es trifenilmetilo, R¹¹ es BOC y A es cloro).

El intermediario del paso 3 anterior (10 g, 17.04 mmol) se disolvió en 70 mL de cloroformo y se agitó mientras que se adicionaba *N*-clorosuccinimida sólida (2.28 g, 17.04 mmol) (NOTA: los experimentos sugieren que el exceso de NCS puede producir subproductos no deseados). La mezcla se agitó durante la noche (un mínimo de 15 horas) tiempo en el cual la HPLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla luego fue concentrada al vacío y el residuo se disolvió en una cantidad mínima de DMF. Esta mezcla se adicionó a agua agitada vigorosamente para formar un precipitado que fue luego recolectado mediante filtración. El sólido fue secado con aire para producir 9.5 g (90% de rendimiento) del intermediario

del título como un sólido quemado. ^1H NMR indicó solo una mínima cantidad de succinimida remanente (NOTA: no es necesario el aislamiento del producto clorinado para un paso siguiente de acoplamiento exitoso, pero los experimentos sugieren que la succinimida residual puede interferir con el desplazamiento de piridina consecuente). Alternativamente, después que la reacción de clorinación estaba completa, la mezcla de reacción fue lavada con agua (3x), salmuera, y luego fue secada sobre sulfato de sodio anhidro. Esta solución fue luego filtrada y concentrada al vacío para producir el intermediario del título (90%) como un sólido quemado.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.37 (s, 9H), 1.63-1.74 (t, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.97-4.05 (t, 2H); 6.80-6.85 (t, 1H), 7.18-7.41 (m, 15H), 8.97 (s, 1H).

MS m/z : 621.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 5 – Preparación de Ester de (7R)-7[(Z)-2-(2-trifenilmetilamino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-BOC-aminopropoxiimino)acetamido]-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato *p*-metoxibencilo (i.e., Compuesto 7 donde R^1 es $-(\text{CH}_2)_3$, R^2 es hidrógeno, R^9 es trifenilmetilo, R^{11} es BOC y R^{12} es *p*-metoxibencilo).

El intermediario del paso 4 (0.62 g, 1 mmol) se disolvió en 6 mL de THF anhidro, y a esta mezcla se le adicionó 0.34 g (0.83 mmol) de clorhidrato del *p*-metoxibencil ester del ácido 7-amino-3-clorometilcefalosporánico (i.e., el compuesto **6** donde R^{12} es PMB; obtenido en Otsuka, Japón) en 4 mL de THF anhidro. La mezcla resultante fue agitada bajo nitrógeno y se enfrió a -35°C . A esta mezcla enfriada se le adicionó diisopropiletilamina (0.52 mL, 3 mmol) seguido de oxiclورو de fósforo (0.11 mL, 1.2 mmol). Esta mezcla fue agitada a -20°C durante 30 minutos y luego enfriada con THF húmedo y diluida con acetato de etilo.

Esta mezcla fue lavada con agua, HCl 1N, salmuera, fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada para producir 0.88 g (100% rendimiento) del intermediario del título como un sólido café-rojizo. $^1\text{HNMR}$ no indicó isomerización no deseada ni succinimida residual.

$^1\text{HNMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 1.37 (s, 9H), 1.63-1.74 (t, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.4-3.74 (q, 2H); 3.75 (s, 3H), 3.97-4.05 (t, 2H), 4.40-4.59 (q, 2H), 5.11-5.25 (m, 3H), 5.49-5.54 (m, 1H), 6.75-6.81 (t, 1H), 6.90-6.96 (d, 2H), 7.18-7.41 (m, 17H), 8.97 (s, 1H), 9.41-9.44 (d, 1H).

MS m/z : 972.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(NOTA: Los experimentos sugieren que DIPEA causa isomerización cuando la reacción anterior se lleva a cabo a escalas más grandes. Un procedimiento modificado que usa 2,4,6-colidina como la base y que mantiene la temperatura a -35°C para todo el curso de la reacción – aproximadamente 10 minutos - evita este problema).

Paso 6 – Preparación de Ester de (7R)-7[(Z)-2-(2-trifenilmetilamino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-BOC-aminopropoxilimino)acetamido]-3-[(1-piridinio)metil]-3-cefem-4-carboxilato *p*-metoxibencilo (i.e., Compuesto 8 donde R^1 es $-(\text{CH}_2)_3-$, R^2 es hidrógeno, R^9 es trifenilmetilo, R^{11} es BOC, R^{12} es *p*-metoxibencilo y m es 0).

El intermediario del paso 5 (500 mg, 0.514 mmol) se disolvió en 2 mL de acetona anhidra y se protegió de la luz usando hoja. La solución fue agitada bajo una atmósfera de nitrógeno y se adicionaron 77 mg (0.514 mmol) de yoduro de sodio y la mezcla resultante fue agitada durante 1 hora. Se adicionó piridina (63 μL , 0.772 mmol), después de 90 minutos, la mezcla fue adicionada a 25 mL de etil éter. Esta mezcla fue centrifugada y el pellet resultante fue lavado con etil éter y centrifugado de nuevo. El éter fue

decantado y el pellet fue secado al vacío para producir un rendimiento cuantitativo del intermediario del título como un sólido quemado que se usó sin purificación adicional.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 1.37 (s, 9H), 1.63-1.74 (t, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.3-3.50 (q, 2H); 3.4-3.74 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.97-4.05 (t, 2H), 5.10-5.12 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.50-5.55 (m, 1H), 5.6 (s, 2H), 6.75-6.81 (t, 1H), 6.90-6.96 (d, 2H), 7.18-7.41 (m, 17H), 8.16-8.21 (t, 2H), 8.61-8.70 (t, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.98-9.02 (d, 2H), 9.41-9.44 (d, 1H).

MS m/z : 1014.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 7 – Preparación de sal de ácido (7R)-7[(Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-aminopropoxiimino)acetamido]-3-[(1-piridinio)metil]-3-cefem-4-carboxilato Bis-trifluoroacético (i.e., Compuesto 2 donde R^1 es $-(\text{CH}_2)_3$, R^2 es hidrógeno y m es 0).

El intermediario del paso 6 (14.4 g) se disolvió en una mezcla 1:1 de ácido trifluoroacético y diclorometano (120 mL). A esta mezcla en agitación se le adicionó 6.2 mL de anisol y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue luego concentrada y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua. Las capas de agua fueron liofilizadas y el polvo resultante se disolvió en agua y se purificó usando HPLC de fase reversa preparativa. La solución acuosa purificada resultante fue luego liofilizada para producir 3.3 g (30% de rendimiento) del intermediario del título.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 1.80-1.97 (t, 2H), 2.79-2.92 (m, 2H), 3.29-3.57 (q, 2H); 4.02-4.15 (t, 2H), 5.15-5.19 (d, 1H), 5.41-5.63 (q, 2H), 5.83-5.92 (m, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.77 (s, 3H), 8.17-8.22 (t, 2H), 8.60-8.70 (t, 1H), 9.0-9.08 (d, 2H), 9.59-9.62 (d, 1H).

MS m/z: 553.1 [M+H]⁺.

(NOTA: La reacción anterior también se puede conducir usando trietilsilano en lugar de anisol. Adicionalmente, el producto puede ser aislado usando trituración en etil éter).

Ejemplo B

Síntesis de Sal de ácido (7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-aminopropoxilimino)acetamido]-3-[(2,3-ciclopenteno-1-piridinilo)metil]-3-cefem-4-carboxilato bis-trifluoroacético

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo A y sustituyendo 2,3-ciclopentenopiridina (obtenida de Koei, Japón) por piridina en el paso 6, se obtuvo el intermediario del título.

¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 1.82-1.947 (t, 2H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.40-2.58 (m, 2H), 2.81-2.95 (m, 2H), 3.09-3.17 (t, 2H); 3.21-3.30 (t, 2H), 4.10-4.19 (t, 2H), 5.15-5.19 (d, 1H), 5.40-5.61 (q, 2H), 5.83-5.92 (m, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.77 (s, 3H), 7.89-7.96 (t, 2H), 8.42-8.48 (d, 1H), 8.62-8.69 (d, 1H), 9.60-9.63 (d, 1H).

MS m/z: 592.5 [M+H]⁺.

Ejemplo C

Síntesis de Sal de ácido (7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(6-aminohexoxilimino)acetamido]-3-[(1-piridinilo)metil]-3-cefem-4-carboxilato bis-trifluoroacético

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo A y sustituyendo N-BOC-6-yodohexilamina por N-BOC-bromopropilamina en el paso 2 (y eliminando el yoduro de tetrabutilamonio), se obtuvo el intermediario del título.

¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.2 ppm (bs, 4H), 1.3 ppm (m, 2H), 1.5 ppm (m, 2H), 2.7 ppm (m, 2H), 3.3 ppm (dd, 2H); 4.0 ppm (t, 3H), 5.1 ppm (d, 1H), 5.5 ppm (dd, 2H), 5.8 ppm (dd, 1H), 7.25 ppm (bs, 2H), 7.6 ppm (bs, 3H), 8.2 ppm (dd, 2H), 8.6 ppm (dd, 1H), 9 ppm (dd, 2H), 9.5 ppm (d, 1H).

MS *m/z*: 594.3 (M⁺).

Ejemplo D

Síntesis de Sal de ácido (7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(2-(2-aminoetoxi)etoxilimino)acetamido]-3-[(1-piridinil)metil]-3-cefem-4-carboxilato bis-trifluoroacético

Se usó el procedimiento del Ejemplo A, excepto que el siguiente procedimiento fue sustituido para el Paso 2:

Paso 2 – Preparación de etil(Z)-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-[2-(2-*N*-BOC-aminoetil)etoxilimino]acetato (i.e., éster de etilo del Compuesto 5a donde R¹ es -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂, R² es hidrógeno, R⁹ es trifenilmetilo, R¹¹ es BOC y A es hidrógeno).

El intermediario del Paso 1 en el Ejemplo A (42.5 g, 86 mmol) se adicionó a una suspensión agitada de *N*-BOC-2-(2-yodoetoxi)-etilamina (28.5 g, 90 mmol) (preparada en tres pasos a partir de 2-(2-hidroxietoxi)etanol, i.e. (i) BOC₂O, KOH, (ii) MsCl, Et₃N y (iii) NaI) y carbonato de cesio (84.1 g, 258 mmol) en DMF (300 mL). La suspensión se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, tiempo en el cual la HPLC indicó que la reacción estaba completa. Luego la mezcla de reacción fue filtrada, y la torta filtrada fue lacada con DMF (100 mL). El filtrado fue diluido con acetato de etilo (1 L) y lavada con agua (300 mL), HCl 1N (200 mL), bicarbonato de sodio

saturado acuoso (200 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, fue filtrada y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de columna (acetato de etilo: hexano, 1:1) para producir 49.7 g (90% de rendimiento) del intermediario del título como un sólido color hueso.

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 2.96 (s ancho, 2H), 3.20-3.55 (q, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 4.19 (t, 2H); 5.13 (d, 1H), 5.31-5.64 (q, 2H), 5.80 (dd, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.87 (s, ancho, 3H), 8.20 (t, 2H), 8.64 (t, 1H), 9.23 (d, 2H), 9.55 (d, 1H).

MS m/z : 503.1 [M-piridina] $^+$.

Ejemplo E

Síntesis de Sal de ácido (7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-yl)-2-(4-aminometilbencilloxilmino)acetamido]-3-[(1-piridinil)metil]-3-cefem-4-carboxilato bis-trifluoroacético

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo A y el paso 2 del Ejemplo D, y sustituyendo *N*-BOC-4-(yodometil)benilamina (preparada en 4 pasos a partir del ácido 4-(aminometil)benzóico, i.e., (i) BOC_2O , KOH.; (ii) LiAlH_4 , (iii) MsCl , Et_3N y (iv) NaI), por bromhidrato de *N*-BOC-2-(2-yodoetoxi)etilamina-3-bromopropilamina en el paso 2, se obtuvo el intermediario del título.

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 3.18-3.59 (q, 2H), 4.00 (s, ancho, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.15 (d, 2H), 5.40-5.64 (q, 2H); 5.85(dd, 1H), 7.38-7.43 (m, 6H), 8.19-8.23 (m, 4H), 8.64 (t, 1H), 9.17 (d, 2H), 9.71 (d, 1H).

MS m/z : 614.1 [M+H] $^+$, 535.1 [M-piridina] $^+$.

Ejemplo F (Comparativo)

Síntesis de Sal de ácido (7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-aminopropoxilimino)acetamido]-3-[(1-piridinio)metil]-3-cefem-4-carboxilato bis-trifluoroacético

Eliminando el paso 4 del Ejemplo A anterior, se preparó el derivado des-clorado del intermediario del Ejemplo A.

¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 1.75-1.82 (t, 2H), 2.67-2.82 (m, 2H), 3.25-3.61 (q, 2H), 3.98-4.09 (t, 2H), 5.13-5.17 (d, 1H); 5.38-5.58 (q, 2H), 5.79-5.85 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.15-7.25 (s, ancho, 2H), 7.60-7.75 (s, ancho, 3H), 8.16-8.19 (t, 2H), 8.58-8.63 (t, 1H), 8.95-9.01 (d, 2H), 9.57-9.60 (d, 1H).

MS m/z: 518.6 [M+H]⁺.

Ejemplo G

Síntesis de vamcomicina-3(aminooxi)propil amida

Paso 1 – Preparación de N-(3-aminopropoxi)ftalamida

Se disolvieron el *N*-(*tert*-butoxicarbonil)3-bromopropilamina (del paso 1 en el Ejemplo A anterior) (9.58 g, 40.23 mmol) y *N*-hidroxiftalamida (6.36 g, 39 mmol) en 70 mL de DMF anhidro. A esta solución se le adicionó diisopropiletilamina (7.01 mL, 40.23 mmol) produciendo un color rojo profundo. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, tiempo después del cual, la mezcla de reacción fue vertida en 500 mL de éter de dietilo. El precipitado blanco resultante fue filtrado y descartado. La solución orgánica fue lavada con una solución de bicarbonato de sodio saturado 2 x 200 mL y con 2 x 200 mL de agua. La solución orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para producir un sólido blanco. Este sólido fue luego disuelto en 50 mL de DCM y

50 mL de TFA. Después de agitación durante 1 hora, esta solución fue vertida en 300 mL de éter dietilo. El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter dietilo y secado al vacío para producir el intermediario del título como su sal de ácido trifluoroacético.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): δ = 1.90 (2H, qn), 2.95 (2H, t), 4.18 (2H, t), 7.79 (4H, s), 7.92 (3H, ancho s).

Paso 2 – Preparación de vancomicin-3-(ftalimidooxi)propil amida

El clorhidrato de vancomicina (10.0 g, 6.74 mmol) y el intermediario del Paso 1 (2.70 g, 8.09 mmol) fueron suspendidos en 100 mL de DMF anhidro. Se adicionó diisopropiletilamina (4.70 mL, 26.98 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se adicionó una solución de PyBOP (5.61 g, 10.78 mmol) y HOAt (1.65 g, 10.78 mmol) en DMF (20 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se adicionó a éter dietilo (500 mL). El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter dietilo y secado al vacío para producir el intermediario del título como un sólido color hueso.

MS m/z : 1651.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 3 – Preparación de vancomicin-3-(aminooxi)propil amida

El intermediario del paso 2 (11.2 g, 6.74 mmol) fue suspendido en 80 mL de DMF anhidro y se adicionó hidracina monohidrato (0.65 mL, 13.48 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas y luego se adicionó 1 mL de ácido trifluoroacético a la mezcla de reacción, seguida por 300 mL de éter dietilo. Después de agitación vigorosa, el precipitado resultante fue filtrado, lavado con dietil éter y secado al vacío. El compuesto del título fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando

un gradiente de agua/metanol para producir el intermediario del título como un polvo liofilizado.

MS m/z: 1522.9 (M+H)⁺.

Ejemplo H

Síntesis de (7R)-7-[2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoacetamido]-3-(1-piridinil)metil-3-cefem-4-carboxilato bis-trifluoroacetato

Paso 1 – Preparación de etil 2-(2-formilamino-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoacetato

Se disolvió el etil-2-(formilaminotiazol-4-il)2-oxoacetato (9.1 g, 39.87 mmol) (obtenido de Aldrich, Milwaukee, WI) en 50 mL de DMF anhidro. Se adicionó *N*-clorosuccinimida (5.6 g, 41.86 mmol) como un sólido, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción fue vertida en 500 mL de agua. El precipitado blanco resultante fue filtrado, lavado con agua y secado con aire para producir el intermediario del título como un sólido blanco.

¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 1.20 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 8.55 (s, 1H).

Paso 2 – Preparación de ácido 2-(2-formilamino-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoacético

Al intermediario del Paso 1 (3.6 g, 13.7 mmol) se le adicionó NaOH 1M (30 mL, 30 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (tiempo en el cual la solución era clara) y luego se adicionó HCl 1M (30 mL, 30 mmol), seguido de 100 mL de agua. Después de vigorosa agitación, el precipitado resultante fue filtrado, lavado con una cantidad mínima de agua fría y secado con aire para producir el intermediario del título como un sólido color hueso.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 8.5 (s, 1H).

Paso 3 – Preparación de éster (7R)-7-[2-(2-formilamino-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoacetamido]-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato *p*-metoxibencilo

El intermediario del paso 2 (1.03 g, 4.37 mmol), clorhidrato del *p*-metoxibencil éster del ácido 7-amino-3-clorometilcefalosporánico (1.95 g, 4.81 mmol) y HOAt (0.74 g, 4.81 mmol) fueron suspendidos en 15 mL de DMF anhidro. El recipiente de reacción fue purgado con nitrógeno y luego enfriado a 0°C con un baño de hielo externo. Se adicionó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.92 g, 4.81 mmol) a la mezcla de reacción fría, seguido de 2,4,6-colidina (0.64 mL, 4.81 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y luego se vertió en 200 mL de HCl 0.5M. El precipitado resultante fue filtrado, lavado con agua y secado con aire para producir el intermediario del título como un sólido rojo. El compuesto se usó sin purificación adicional.

MS m/z =607 (M+Na) $^+$.

Paso 4 – Preparación de éster (7R)-7-[2-(2-formilamino-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoacetamido]-3-(1-piridinio)metil-3-cefem-4-carboxilato *p*-metoxibencilo

El intermediario del paso 3 (2.5 g, 4.27 mmol), y yoduro de sodio (0.64 g, 4.27 mmol) se disolvieron en acetona y se protegió de la luz con papel de aluminio. La reacción se agitó durante 10 minutos y luego se adicionó piridina (0.42 mL, 5.12 mmol). Luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se adicionaron 300 mL de agua. El precipitado resultante fue filtrado, lavado con agua y secado con aire para producir un sólido rojo. Este sólido fue purificado sobre HPLC de fase reversa y la

solución acuosa resultante fue liofilizada para producir el intermediario del título como un polvo liofilizado.

MS m/z = 628.1 (M)⁺.

Paso 5 – Preparación de (7R)-7-[2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoacetamido]-3-(1-piridinio)metil-3-cefem-4-carboxilato bis-trifluoroacetato

El intermediario del paso 4 (0.11 g, 0.18 mmol) se disolvió en 5 mL de metanol y se adicionó ácido clorhídrico concentrado acuoso (0.5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El metanol fue removido al vacío y se adicionó acetonitrilo (10 mL). Luego la solución fue concentrada al vacío y se le adicionó al residuo DCM (2 mL) y TFA (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Luego se adicionó eter dietilo (50 mL) y el intermediario del título fue aislado mediante centrifugación. Este intermediario se usó sin purificación adicional.

MS m/z : = 479.9 (M)⁺.

Ejemplo I

Síntesis del Compuesto 13

donde R¹ es -(CH₂)₃-, R², R⁵, R⁶, R⁸ son hidrógeno, R⁴ es hídrol, R⁷ es metilo, X¹ y X² son cloro y *m* es 0.

Paso 1 – Preparación del (Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-aminopropoxiimino)acetato.

El intermediario del Paso 4 en el Ejemplo A (0.75 g, 1.21 mmol) se disolvió en 5 mL de DCM y 5 mL de ácido trifluoroacético. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente se adicionaron 100 mL de eter dietilo. El precipitado resultante se filtró, lavó con eter dietilo y se secó al vacío para producir el intermediario del título como un sólido color café.

Paso 2 – Preparación de Compuesto 13 donde R^1 es $-(CH_2)_3-$, R^2 , R^5 , R^6 , R^8 son hidrógeno, R^4 es hidroxil, R^7 es metilo, X^1 y X^2 son cloro y m es 0

Se disolvieron: clorhidrato de vancomicina (1.3 g, 0.88 mmol) y HOAt (0.14 g, 0.88 mmol) en 3.5 mL de DMSO anhidro. Se adicionó una solución de PyBOP (0.46 g, 0.88 mmol) en 3.5 mL de DMF anhidro, seguido de DIPEA (154 μ L, 0.88 mmol). Después de agitación durante 20 minutos, se adicionó una solución del intermediario del paso 1 (0.22 g, 0.44 mmol) en 1 mL de DMF, seguido por la rápida adición de DIEA (0.54 mL, 3.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se adicionaron 0.5 mL de ácido trifluoroacético, seguido de la rápida adición de 100 mL de Et₂O. El precipitado resultante fue filtrado, lavado con Et₂O y secado al vacío. El producto crudo fue purificado mediante HPLC de fase reversa y la solución acuosa resultante fue liofilizada para producir el intermediario del título como un polvo liofilizado.

MS m/z : = 1711.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1

Síntesis de un Compuesto de Formula I

donde R^1 es $-(CH_2)_3-$, R^2 , R^5 , R^6 , R^8 son hidrógeno, R^4 es hidroxil, R^7 es metilo, X^1 y X^2 son cloro y m es 0.

(Compuesto 1 de la tabla I)

Se disolvió clorhidrato de vancomicina (4.2 g, 2.8 mmol) en 40 mL de DMSO. A esta solución se le adicionó una solución de PyBOP (1.3 g, 2.6 mmol) y HOAT (0.35, 2.6 mmol) en 40 mL de DMF, seguido de 0.98 mL (5.68 mmol) de diisopropiletilamina. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se enfrió con 0.44 mL (5.7 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla fue luego enfriada a 0°C y se adicionó una

solución del intermediario del Ejemplo A anterior (1.3 g, 2.6 mmol) en 20 mL de DMF a 0°C, seguido de 1.5 mL (11.4 mmol) de 2,4,6-colidina. La mezcla se mantuvo a 0°C durante cuatro horas y luego se enfrió con 1.1 mL de ácido trifluoroacético. Esta mezcla fue luego adicionada a éter etilo para formar un precipitado que fue centrifugado, lavado con éter, decantado y secado al vacío. El polvo resultante se disolvió en agua y se purificó usando HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado fueron liofilizadas para producir la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título. El anión de la sal fue luego intercambiado usando resina de Amberlita para producir la sal tri-clorhidrato del compuesto del título (1.4 g, 27% rendimiento) como un polvo blanco.

MS m/z 953.3[[M+H]⁺-piridina]/2; 992.0 [M+H]⁺/2.

Adicionalmente, los compuestos 2-30 mostrados en la Tabla 1 son o fueron preparados usando los procedimientos del Ejemplo A y Ejemplo 1 usando, en lugar de la piridina del Paso 6 del Ejemplo A, los siguientes piridinas sustituidas:

- Ejemplo 2 – 2-picolina
- Ejemplo 3 – 3-picolina
- Ejemplo 4 – 4-picolina
- Ejemplo 5 – 2-metoxipiridina
- Ejemplo 6 – 3-metoxipiridina
- Ejemplo 7 – 4-metoxipiridina
- Ejemplo 8 – 2-tiometoxipiridina
- Ejemplo 9 – 3-tiometoxipiridina
- Ejemplo 10 – 4-tiometoxipiridina
- Ejemplo 11 – 2-fluoropiridina
- Ejemplo 12 – 3-fluoropiridina
- Ejemplo 13 – 4- fluoropiridina
- Ejemplo 14 – 2-cloropiridina

Ejemplo 15 – 3-cloropiridina

Ejemplo 16 – 4-cloropiridina

Ejemplo 17 – 2-fenilpiridina

Ejemplo 18 – 3-fenilpiridina

Ejemplo 19 – 4-fenilpiridina

Ejemplo 20 – 4-ciclopropilpiridina

Ejemplo 21 – 4-(carboximetoxi)piridina

Ejemplo 22 – isonicotinamida

Ejemplo 23 – 2,3-lutidina

Ejemplo 24 – 3,4-lutidina

Ejemplo 25 – 3,5-lutidina

Ejemplo 26 – 3,4-dimetoxipiridina

Ejemplo 27 – 4-metoxi-3-metilpiridina

Ejemplo 28 – 4-fluoro-3-metoxipiridina

Ejemplo 29 – 2,3-ciclohexenopiridina

Ejemplo 30 – 2,3-ciclopentenopiridina

Las piridinas sustituidas anteriores están, ya sea comercialmente disponibles, o se pueden preparar mediante procedimientos de la literatura.

Ejemplo 31

Síntesis de un Compuesto de Fórmula I

donde R^1 es $-(CH_2)_m$, R^2 , R^5 , R^6 , R^8 son hidrógeno, R^4 es hidroxilo, R^7 es metilo, X^1 y X^2 son cloro y m es 0.

(Compuesto 31 de la tabla I)

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 1 y sustituyendo el intermediario del Ejemplo C por el intermediario del Ejemplo A.

MS m/z 2026.5 (M^+).

Ejemplo 32

Síntesis de un Compuesto de Fórmula I

donde R^1 es $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, R^2 , R^5 , R^6 , R^8 son hidrógeno, R^4 es hidroxil, R^7 es metilo, X^1 y X^2 son cloro y m es 0.

(Compuesto 32 de la tabla I)

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 1 y sustituyendo el intermediario del Ejemplo D por el intermediario del Ejemplo A.

MS m/z 967.9 $[(M-\text{piridina})/2]^+$.

Ejemplo 33

Síntesis de un Compuesto de Formula I

donde R^1 es $-CH_2-1,4-Ph-CH_2-$, R^2 , R^5 , R^6 , R^8 son hidrógeno, R^4 es hidroxil, R^7 es metilo, X^1 y X^2 son cloro y m es 0.

(Compuesto 33 de la tabla I)

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 1 y sustituyendo el intermediario del Ejemplo E por el intermediario del Ejemplo A.

MS m/z 1967.0 $[M+H]^+$, 984.2 $[(M-\text{piridina})/2]^+$.

Ejemplo 34 (Comparativo)

Síntesis de un Compuesto des-clorado de Formula I

donde R^1 es $-(CH_2)_3-$, R^2 , R^5 , R^6 , R^8 son hidrógeno, R^4 es hidroxil, R^7 es metilo, X^1 y X^2 son cloro y m es 0.

(Compuesto 34)

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 1 y sustituyendo el intermediario des-clorado cefalosporina del Ejemplo F por el intermediario del Ejemplo A.

MS m/z 935.3 $[[M+H]^+-\text{piridina})/2]$; 974.9 $[M+H]^+/2$.

Ejemplo 35

Determinación de las Concentraciones Inhibidoras Mínimas (MICs)

Los ensayos de concentración inhibidora mínima (MICs) se llevaron a cabo usando el método de microdilución de caldo establecido en las guías NCCLS (Ver, NCCLS. 2000. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*. Estándar Aprobado – quinta Edición., Vol. 20, No. 2). Las cepas de bacteria se obtuvieron de American Type Tissue Culture Collection (ATCC), Stanford University Hospital (SU), Kaiser Permanente Regional Laboratory en Berkeley (KPB), Massachussets General Hospital (MGH), the Centers for Disease Control (CDC), the San Francisco Veteran's Administration Hospital (SFVA) o de University of California San Francisco Hospital (UCSF). Los enterococci resistentes a la vancomicina fueron fenotipados como Van A y Van B con base en su sensibilidad a la teicoplanina. Algunos enterococci resistentes a la vancomicina que hablan sido fenotipados como Van A, Van B, Van C1 o Van C2 también se obtuvieron de la Mayo Clinic.

En este ensayo, los cultivos bacteriales criopreservados de referencia y las cepas clínicas fueron surcadas para aislamiento sobre un medio agar apropiado (i.e., Agar de soya Trypticase, Agar de soya Trypticase con eritrocitos de oveja desfibrinados, Agar de Infusión de Corazón Cerebro, Agar de Chocolate). Siguiendo la incubación para permitir la formación de colonias, estas placas fueron selladas con parafilm y almacenadas refrigeradas hasta por dos semanas. Para la preparación de los inóculos de ensayo y asegurar baja variabilidad, varias colonias de un cultivo bacterial aislado sobre placas de agar fueron pinchadas con un gancho inoculante y transferidas asépticamente al Caldo Mueller-Hinton (complementado con

cationes divalentes a los niveles requeridos con base en la certificación del fabricante). El cultivo de caldo fue cultivado durante la noche a 35°C, diluido con caldo precalendado fresco y cultivado hasta fase logarítmica; esto es equivalente a un estándar 0.5 MacFarland o 1×10^8 unidades formadoras de colonias por mililitro (CFU/mL). Debido a la variabilidad de las especies, no todas las suspensiones de células contenían 1×10^8 CFU/mL cuando la turbidez era equivalente al estándar de MacFarland, por lo tanto, se hicieron ajustes aceptables (con base en las guías NCCL) en las diluciones de diferentes cepas bacteriales. El inóculo fue diluido de forma que 100 μ L de este cultivo en el Caldo Mueller-Hinton, el Caldo Mueller-Hinton complementado, o el medio de prueba Haemofilus, o cuando son superpuestos sobre una serie diluida dos veces serialmente de concentraciones de antibiótico, también en 100 μ L del medio correspondiente, en una placa microtituladora de 96 agujeros, produjeron una concentración bacterial inicial de 5×10^5 CFU/mL. Las placas luego fueron incubadas de 18-24 horas a 35°C. La MIC fue leída visualmente como la concentración más baja sin crecimiento bacterial. El crecimiento antibacterial se define como más de tres colonias de punta de alfiler, un botón de células precipitado mayor de 2 mm de diámetro o turbidez obvia.

Las cepas probadas rutinariamente en la detección inicial incluyeron *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (MSSA); *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA); *Staphylococcus aureus* que produce penicilinasa, *Staphylococcus epidermitis* sensible a la meticilina (MSSE); *Staphylococcus epidermitis* resistente a la meticilina (MRSE); *Enterococcus faecium* sensible a la vancomicina (EFMVS); *Enterococcus faecalis* sensible a la vancomicina (EFSVS); *Enterococcus faecium*

resistente a la vancomicina y también resistente a la teicoplanina (EFMVR Van A), *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina y sensible a la teicoplanina (EFMVR Van B), *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina y también resistente a la teicoplanina (EFSVR Van A), *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina y sensible a la teicoplanina (EFSVR Van B), *Streptococcus pneumoniae* sensible a la penicilina (PSSP); y *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina (PRSP). Debido a la inhabilidad del PSSP y el PSRP para crecer bien en el caldo Mueller-Hinton, las MICs con estas cepas fueron determinadas usando ya sea, caldos TS complementados con sangre desfibrinada o con medio de prueba Haemophilus.

Los compuestos de prueba que tienen actividad significativa contra las cepas mencionadas anteriormente fueron luego probados para los valores MIC en un panel más grande de aislados clínicos, incluyendo las especies listadas anteriormente así como los *Staphylococcus* coagulasa negativo no-especiados, tanto sensibles como resistentes a la metilicina (MS-CNS y MR-CNS). Adicionalmente, estos compuestos de prueba también fueron probados para MICs contra microorganismos gram negativos, tales como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

La tabla II muestra los datos MIC₉₀ para un compuesto de esta invención, contra el *S. aureus* resistente a la metilicina (MRSA) y *S. epidermitis* resistente a la metilicina (MRSE), comparado con el antibiótico conocido, vancomicina.

Tabla II
Concentraciones Inhibidoras Mínimas (MICs)

Microorganismo	Compuesto de Prueba	MIC ₉₀ ² (µg/mL)
<i>S. aureus</i> resistente a la meticilina (MRSA) (n = 53) ¹	Compuesto 1	< 0.1
	Vancomicina	3
<i>S. epidermitis</i> resistente a la meticilina (MRSE) y otros estafilococos negativo coagulasa (n = 34)	Compuesto 1	< 0.1
	Vancomicina	4

- 1 Número de cepas probadas
- 2 Concentración inhibidora mínima para el 90% de las cepas probadas

Adicionalmente, como se muestra en la Tabla III, los compuestos de esta invención también tuvieron sorprendentes e inesperadas MICs contra diferentes cepas *S. aureus* resistentes a la meticilina cuando se compararon con derivados des-clorados relacionados (i.e., Compuesto 34).

Tabla III
Concentraciones Inhibidoras Mínimas

Microorganismo	MIC (µg/mL)	
	Comp. 1	Comp. 34
MRSA 33591	0.1	0.17
MRSA MED-103	0.1	0.20
MRSA MED-104	0.1	0.58
MRSA MED-107	0.1	0.34
MRSA MED-110	0.20	0.49
MRSA MED-572	0.1	< 0.1
MRSA MED-84	0.1	0.29
MRSA MED-85	0.1	0.32
MRSA MED-86	0.1	0.29
MRSA MED-87	0.1	0.49
MRSA MED-88	0.1	0.34
MRSA MED-89	0.1	0.18

Ejemplo 36

Ensayo del Tiempo de Muerte

Este ensayo de tiempo de muerte es un método para medir la tasa de actividad bactericida en un compuesto de prueba. Estos procedimientos son similares a los descritos en V. Lorian, "Antibiotics in Laboratory Medicine", Cuarta edición, Williams y Wilkins (1996), páginas 104-105. Es deseable un tiempo de muerte rápida para evitar rápidamente la colonización bacterial y reducir el daño del tejido huésped.

Los inóculos bacteriales fueron preparados como se describió en el Ejemplo 35 para la determinación de la MIC. La bacteria fue diluida en un medio precalentado en frascos agitados e incubada con agitación (200 rpm, 35°C). Se sacaron muestras a las 0, 1, 4 y 24 horas de los frascos y la bacteria fue enumerada mediante el conteo de la placa. Seguido del muestreo inicial, un compuesto a ser probado se adicionó al cultivo del frasco agitado. Los conteos de placa a estos intervalos previos a, y siguiendo la adición del compuesto se expresaron gráficamente en una curva tiempo-muerte. La actividad bactericida se define como una disminución 3 log (reducción mayor o igual al 99.9%) en el número de células bacteriales a las 24 horas.

En este ensayo, un compuesto de formula I, i.e., el Compuesto 1, fue bactericida contra MSSA 13709 y MRSA 33591 a una concentración de 1 µg/mL en 4 horas. En comparación, la vancomicina fue bactericida contra MRSA 13709 y MRSA 33591 a una concentración de 4 µg/mL en 24 horas.

Ejemplo 37

Estudios de Eficacia *in vivo* en Ratones Neutropénicos

Los animales (machos CD-1, ratones, 20-30 g) fueron adquiridos en Charles Rivers Laboratories (Gilroy, CA), y se permitió que accedieran a comida y agua *ad libitum*. Se indujo neutropenia mediante 200 mg/kg de inyección intraperitoneal dada cuatro y dos días antes de la inoculación de la bacteria.

El organismo usado fue una cepa ya sea susceptible o resistente de patógenos gram positivos clínicamente relevantes, tales como *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina (MSSA 13709) y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA 33591). La concentración de inóculo bacterial fue de $\sim 10^8$ CFU/mL. Los animales fueron ligeramente anestesiados con isoflurano, y 50 mL del inóculo bacterial fue inyectado intravenosamente en el muslo anterior. Una hora después de la inoculación los animales fueron dosificados intravenosamente con el vehículo o la dosis apropiada del compuesto de prueba. A las 0 horas y las 24 horas post-tratamiento, los animales fueron eutanizados (asfixia de CO₂) y el muslo anterior y posterior fueron recolectados asépticamente. El muslo fue colocado en 10 mL de solución salina estéril homogenizada. Las diluciones del homogéneo fueron puestas en placas de agar de soya triptico donde fueron incubadas durante la noche. El número de colonias bacteriales sobre una placa dada se multiplicó por el factor de dilución, dividido por el peso del muslo (en gramos) y se expresó como CFU/g log. Se estimó el ED₅₀ (dosis requerida para producir el 50% de la reducción máxima en el titulado del muslo) para cada compuesto de prueba.

En este ensayo usando MRSA 33591, un compuesto de formula I, i.e., Compuesto 1, tuvo un $ED_{50} < 0.20$ mg/kg, iv, comparado con un ED_{50} de 9 mg/kg, iv, para vancomicina.

Ejemplo 38

Determinación de la Solubilidad Acuosa

Se determinó la solubilidad acuosa de un compuesto de esta invención usando el siguiente procedimiento. Se preparó una solución de buffer de dextrosa al 5% en peso a pH 2.2 mediante la adición de 1 mL de ácido clorhídrico 1N (Aldrich) a 99 mL de una solución de dextrosa acuosa al 5% en peso (Baxter).

Luego se preparó una solución patrón de 1 mg/mL para estándares de calibración mediante la disolución de 1 mg del compuesto de prueba en 1 mL de DMSO. Esta solución fue vorticeada durante 30 segundos y luego sonicada durante 10 minutos. La solución patrón fue luego diluida con agua para preparar los estándares de calibración teniendo las siguientes calibraciones: 50, 125, 250, 375 y 500 ug/mL.

Cada compuesto de prueba (30 mg) fue pesado en una unidad de filtro Millipore no estéril, Ultrafree-MC 0.1 (Millipore UFC30VVOO) y se adicionó una barra de agitación magnética a cada unidad. Luego se adicionó una solución buffer de dextrosa al 5% en peso (750 uL) a cada unidad, y estas mezclas fueron vorticiadas durante 5 minutos. Las unidades de filtro fueron luego colocadas en un soporte de tubo Eppendorf y el soporte de tubo fue colocado en la parte superior de un agitador magnético. Cada unidad fue luego titulada a pH 3 usando NaOH 1N (VWR) y las soluciones

resultantes fueron centrifugadas a 7000 rpms durante 5 minutos. Cada unidad fue luego diluida 200 veces con solución buffer de dextrosa al 5% y las muestras fueron transferidas a viales auto-muestreadores para análisis.

Los estándares de calibración y las muestras de prueba fueron analizadas mediante HPLC de fase reversa usando las siguientes condiciones:

Columna:	Luna 150 x 4.6 mm; C18; 5u
Fase móvil:	A = 5/95, B = 95/5; ambos = MeCN/H ₂ O; 0.1% TFA
Método:	10 m Lldo 100 (0-100% B en 6 min)
Volumen de inyección	20 uL
Longitud de onda:	214 nm

La solubilidad de cada muestra de prueba se calculó mediante comparación del área pico de la muestra de prueba con la curva de calibración, y multiplicándola por el factor de dilución. Usando el procedimiento anterior, con preparaciones de muestras en duplicado, se encontró que el Compuesto 1 tenía una solubilidad >47.9 mg/mL.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a realizaciones específicas de este, los expertos en la técnica deben entender que se han hecho varios cambios y se han sustituido varios equivalentes sin apartarse del espíritu verdadero y alcance de la invención. Adicionalmente, se puede hacer cualquier modificación para adaptar una situación particular, material, composición de materia, proceso, paso o pasos de proceso, al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Se pretende que todas estas modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones

anexas a este. Adicionalmente, todas las publicaciones, patentes y documentos de patentes citadas aquí están incorporadas a este en su totalidad, en la misma extensión en la que fueron incorporadas como referencia.

Y^a y Y^b son independientemente alquileo C_{1-5} , o cuando W es cicloalquileo, arileno o heteroarileno, Y^a y Y^b son independientemente seleccionados de un grupo consistente de un enlace covalente y alquileo C_{1-5} ; en donde cada grupo alquileo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, y $S(O)_2NR^dR^e$.

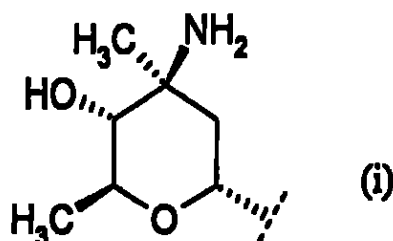
R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

Cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-6} , heterocíclico C_{3-6} y R^a ; o dos grupos adyacentes R^3 están unidos para formar alquileo C_{3-6} o $-O-(alquileo\ C_{1-6})-O-$; en donde cada grupo alquilo, alquileo, alqueno y alquino está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^a y R^c ; y cada grupo arilo, cicloarilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^b ;

Uno entre R^4 y R^5 es hidroxilo y el otro es hidrógeno;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno o metilo;

R^8 es hidrógeno o un grupo de fórmula (i);



cada R^a es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-OR^d$, halo, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)R^e$, $-OC(O)NR^dR^e$,

$-\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

cada R^{b} es independientemente seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} y R^{a} ;

cada R^{c} es independientemente seleccionado del grupo consistente de cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-8} ; en donde cada grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_{1-8} y R^{f} ;

cada R^{d} y R^{e} es independientemente seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-8} ; o R^{d} y R^{e} están unidos, junto con los átomos a los que están adheridos, para formar un anillo heterocíclico C_{3-8} que tiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en donde cada grupo alquilo, alquenilo y alquilino está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^{c} y R^{f} ; y cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_{1-8} y R^{f} ;

cada R^{f} es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-\text{OH}$, $-\text{OalquiloC}_{1-8}$, $-\text{SalquiloC}_{1-8}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquiloC}_{1-8})$, $-\text{N}(\text{alquiloC}_{1-8})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{alquiloC}_{1-8}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OalquiloC}_{1-8}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{alquiloC}_{1-8}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHalquiloC}_{1-8}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquiloC}_{1-8})_2$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$;

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 0 o 1.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde n es 0 y Y^a y Y^b son independientemente grupos alquileo C_{1-5} , en donde cada grupo alquileo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, y $S(O)_2NR^dR^e$.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde n es 0 Y^a y Y^b están unidos juntos para formar un grupo $-(CH_2)_{2-8}$.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en donde n es 0 Y^a y Y^b están unidos juntos para formar un grupo $-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_3$, $-(CH_2)_4$, $-(CH_2)_5$, o $-(CH_2)_6$.

5. El compuesto según la reivindicación 4, en donde n es 0 Y^a y Y^b están unidos juntos para formar un grupo $-(CH_2)_3$.

6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde n es 1 y Y^a y Y^b son iguales o diferentes y cada uno es seleccionado de un grupo consistente de un enlace covalente y alquileo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, y $S(O)_2NR^dR^e$.

7. El compuesto según la Reivindicación 6, donde W es arileno C_{6-10} o $-O-$.

8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde n es 1 y Y^a y Y^b son ambos $-CH_2-$ y W es arileno C_6-10 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^b .

9. El compuesto según la reivindicación 8, en donde W es fenileno.

10. El compuesto según la reivindicación 1, en donde n es 1 y Y^a y Y^b son ambos $-CH_2-CH_2-$ y W es $-O-$.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R^2 es hidrógeno.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde m es 0.

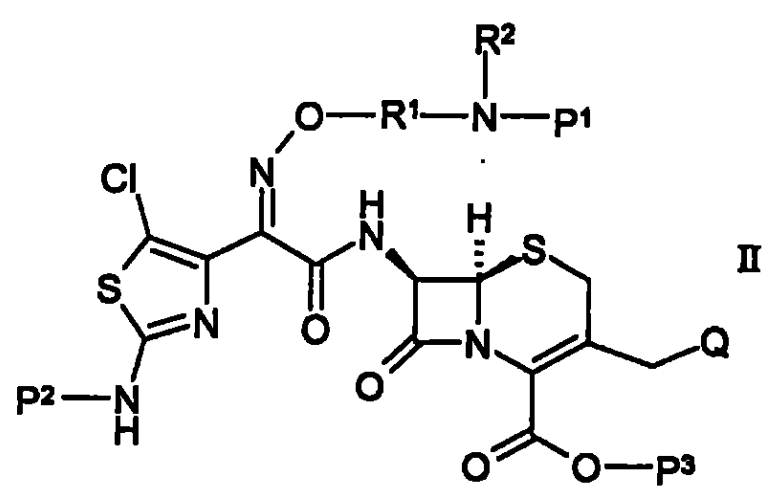
13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde m es 1 o 2 y cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-OR^d$, $-SR^d$, $-F$ o $-Cl$; o dos grupos R^3 adyacentes están juntos para formar alquileno C_{3-6} .

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde R^4 es hidroxil, R^5 es hidrógeno, R^6 es hidrógeno; R^7 es metilo; R^8 es hidrógeno; y X^1 y X^2 son ambos cloro.

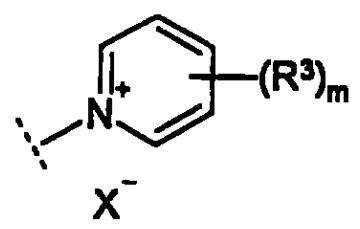
15. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R^1 es $-Y^a-(W)_n-Y^b-$, donde n es 0 y Y^a y Y^b están unidos juntos para formar un grupo $-(CH_2)_3-$; R^2 es hidrógeno; R^4 es hidroxil, R^5 es hidrógeno, R^6 es hidrógeno; R^7 es metilo; R^8 es hidrógeno; X^1 y X^2 son ambos cloro y m es 0.

16. El compuesto según la reivindicación 1, donde R^4 es hidroxilo, R^5 es hidrógeno, R^6 es hidrógeno; R^7 es metilo; R^8 es hidrógeno; X^1 y X^2 son ambos cloro; y R^1, R^2, R^3 y m son como se definió en la Tabla I.

17. Un compuesto de formula II:



o una sal de este; en donde
 P^1 y P^2 son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amino;
 P^3 es hidrógeno o un grupo protector carboxi;
 Q es un grupo saliente o un grupo de formula:



donde
 R^1 es $-Y^a-(W)_m-Y^b-$;
 W es seleccionado del grupo consistente de $-O-$, $-N(R^d)-$, $-S-$, $-S(O)-$,

$-S(O)_2$, cicloalquileo C_{3-6} , arileno C_{6-10} y heteroarileno C_{2-6} ; donde cada grupo arileno, cicloalquileo y heteroarileno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^b ;

Y^a y Y^b son independientemente alquileo C_{1-5} , o cuando W es cicloalquileo, arileno o heteroarileno, Y^a y Y^b son independientemente seleccionados del grupo que consiste de un enlace covalente y alquileo C_{1-5} ; en donde cada grupo alquileo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, y $S(O)_2NR^dR^e$.

R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

Cada R^3 es independientemente seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-6} , heterocíclico C_{3-6} y R^a ; o dos grupos adyacentes R^3 están unidos para formar alquileo C_{3-6} o $-O-(alquileo\ C_{1-6})-O-$; en donde cada grupo alquilo, alquileo, alquenilo y alquinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^a y R^c ; y cada grupo arilo, cicloarilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^b ;

cada R^a es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-OR^d$, halo, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)R^e$, $-OC(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-CF_3$ y $-OCF_3$;

cada R^b es independientemente seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y R^a ;

cada R^c es independientemente seleccionado del grupo consistente de cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; en donde cada grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_{1-6} y R^f ;

cada R^d y R^e es independientemente seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquilino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; o R^d y R^e están unidos, junto con los átomos a los que están adheridos, para formar un anillo heterocíclico C_{3-6} que tiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en donde cada grupo alquilo, alquenilo y alquilino está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^c y R^f ; y cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_{1-6} y R^f ;

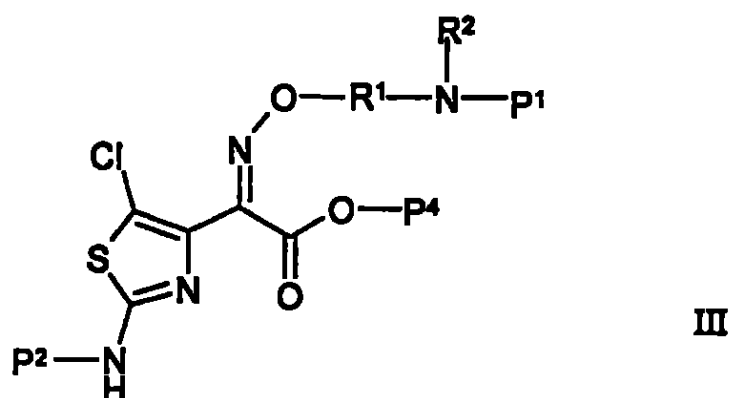
cada R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-OH$, $-OalquiloC_{1-6}$, $-SalquiloC_{1-6}$, $-F$, $-Cl$, $-NH_2$, $-NH(alquiloC_{1-6})$, $-N(alquiloC_{1-6})_2$, $-OC(O)alquiloC_{1-6}$, $-C(O)OalquiloC_{1-6}$, $-NHC(O)alquiloC_{1-6}$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHalquiloC_{1-6}$, $-C(O)N(alquiloC_{1-6})_2$, $-CF_3$ y $-OCF_3$;

X^- es un anión presente opcionalmente;

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 0 o 1.

18. Un compuesto de formula III:



o una sal de este; en donde

P¹ y P² son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amino;

P⁴ es hidrógeno o un grupo protector carboxi;

R¹ es -Y^a-(W)_n-Y^b-;

W es seleccionado del grupo consistente de -O-, -N(R^d)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂, cicloalquileo C₃₋₆, arileno C₆₋₁₀ y heteroarileno C₂₋₉; donde cada grupo arileno, cicloalquileo y heteroarileno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^b;

Y^a y Y^b son independientemente alquileo C₁₋₅, o cuando W es cicloalquileo, arileno o heteroarileno, Y^a y Y^b son independientemente seleccionados del grupo que consiste de un enlace covalente y alquileo C₁₋₅; en donde cada grupo alquileo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de -OR^d-, -NR^dR^e-, -CO₂R^d-, -C(O)NR^dR^e-, y S(O)₂NR^dR^e.

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

cada R^a es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-OR^d$, halo, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)R^e$, $-OC(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-CF_3$ y $-OCF_3$;

cada R^b es independientemente seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y R^a ;

cada R^c es independientemente seleccionado del grupo consistente de cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; en donde cada grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_{1-6} y R^f ;

cada R^d y R^e es independientemente seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; o R^d y R^e están unidos, junto con los átomos a los que están adheridos, para formar un anillo heterocíclico C_{3-6} que tiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en donde cada grupo alquilo, alquenilo y alquilino está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de R^c y R^f ; y cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_{1-6} y R^f ;

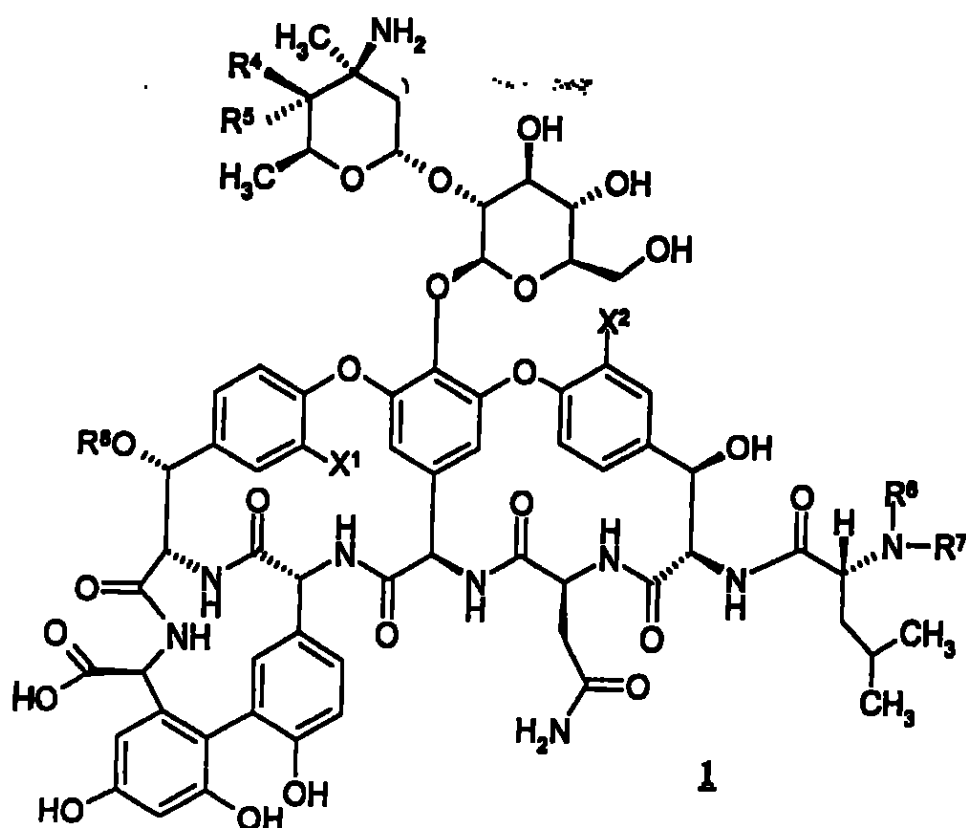
cada R^f es independientemente seleccionado del grupo consistente de $-OH$, $-O$ alquilo C_{1-6} , $-S$ alquilo C_{1-6} , $-F$, $-Cl$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}),

-N(alquiloC₁₋₈)₂, -OC(O)alquiloC₁₋₈, -C(O)OalquiloC₁₋₈, -NHC(O)alquiloC₁₋₈,
-C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NHalquiloC₁₋₈, -C(O)N(alquiloC₁₋₈)₂, -CF₃ y
-OCF₃; y

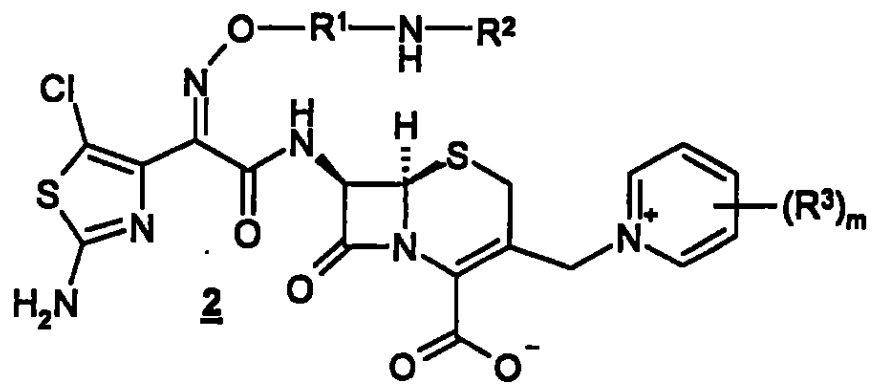
n es 0 o 1.

19. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16.

20. Un proceso para la preparación de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16; el proceso consiste en la reacción de un glicopéptido de formula 1:

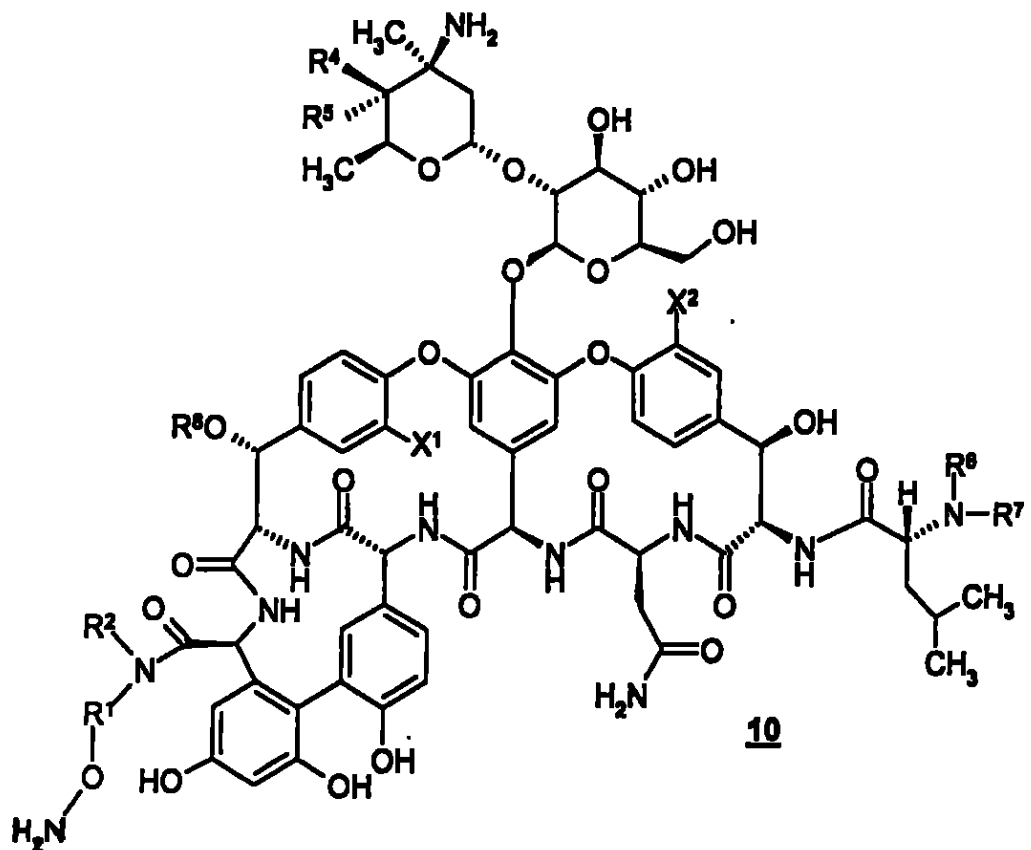


o una sal de este, con un compuesto de formula 2:

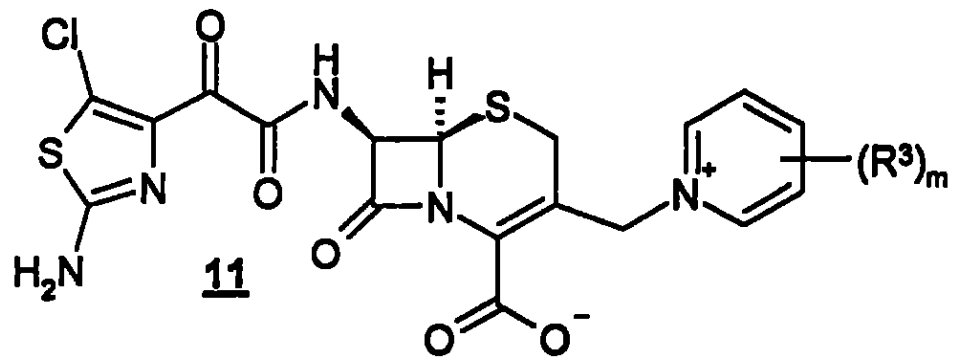


o una sal de este, para producir un compuesto de formula I, o una sal de este.

21. Un proceso para la preparación de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16; el proceso consiste en la reacción de un compuesto de formula 10:

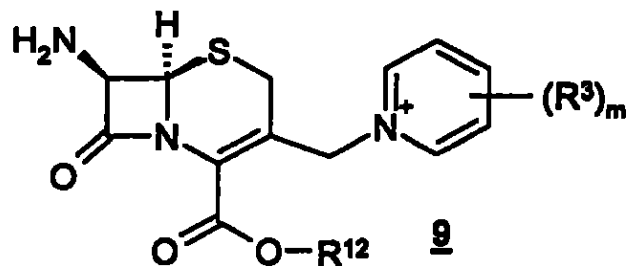


o una sal de este; con un compuesto de formula 11:



o una sal de este; para producir un compuesto de formula I o una sal de este.

22. Un proceso para la preparación de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16; el proceso consiste en la reacción de un compuesto de formula 9:



o una sal de este; con un compuesto de formula 13:



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD [1]

- | | |
|---|--------|
| ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente | [X] 1 |
| ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [X] 1 |
| ◆ Descripción de la invención | [X] 82 |
| ◆ Dibujos de ser estos pertinentes | [] |
| ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas | [X] 2 |

COMPLETA [x]

INCOMPLETA [1

DISEÑO INDUSTRIAL [1

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [1]

INCOMPLETA [1

ESQUEMA DE TRAZADO [1

- ◆ **Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado** []
- ◆ **Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud** []
- ◆ **Representación gráfica del esquema trazado** []
- ◆ **Comprobante de pago de las tasas establecidas** []

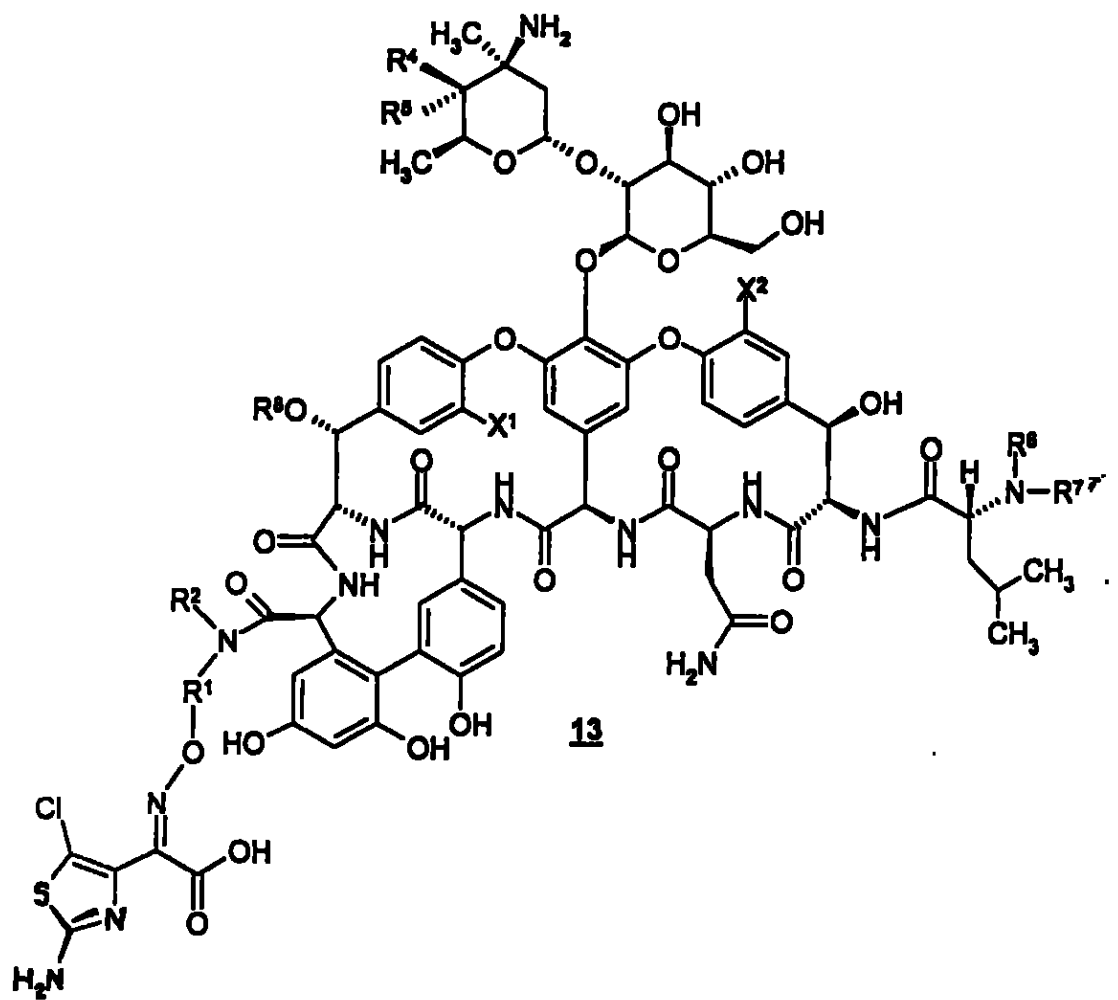
COMPLETA ✓

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: Radicacion : 04032190 00000000 Folios: 176
 Fecha (ACB): 2024-04-05 17:27:25
 Trámite : 511 FCT-FATENT 373 FASE KACI 411 PRESENTAC
 Comentario: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



o una sal de este, para producir un compuesto de formula I o sal de este.

23. El producto preparado mediante el proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 20 a 22.

24. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 para uso en terapia.

25. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacterial en un mamífero.



172
168

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
THERAVANCE INC.

Oficio N° 05217

ASUNTO:	Radicación N°	04-32190
	Solicitud internacional	PCT/US02/32534
	Fecha inicio fase nacional	12/05/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

□ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 21 Mayo 2004

202059

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