

021-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-108783

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "ADMINISTRACION PARENTERAL, INTRAVENOSA Y ORAL DE OXAZOLIDINONAS PARA EL
TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE PIE DIABETICO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/42

71. SOLICITANTE PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

DOMICILIO KALAMAZOO, ESTADO DE MICHIGAN, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ,D.C.

SS

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: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

ver Folio 137
Dirección: 301 Henrietta Street, Kalamazoo,
MI 49007, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Kalamazoo, Estado
de Michigan, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701
E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701
E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: NORDEN, Carl.

Dirección: 505 Redleaf Road, Wynnewood, PA 19096.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/08882

Fecha: 21/03/03

Publicación Internacional No. WO 03/084534 A1

Fecha: 16/10/03

⑥

Título (54) "ADMINISTRACION PARENTERAL, INTRAVENOSA Y ORAL DE
OXAZOLIDINONAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE PIE DIABETIC "

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/42

⑧

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

29/03/02

(31) Número de Solicitud

60/369,104

⑨

Comprobante de Pago No. 04-81,711

Fecha: Octubre 15 de 2004

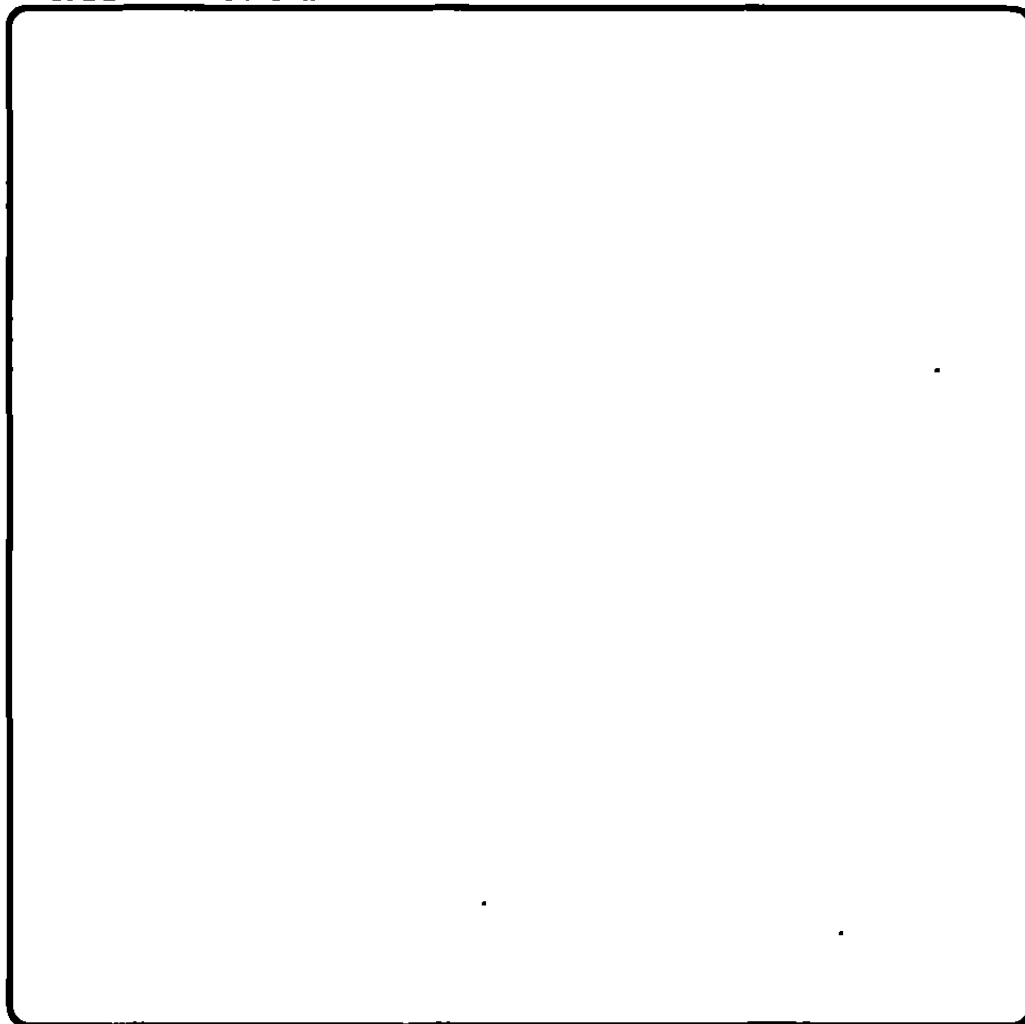
10

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.
- ☒ Otras: reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, opinión escrita con su traducción, respuesta a la opinión escrita y corrección bajo el Artículo 34 con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción, anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones y dibujos.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84100763 00000000 Folios: 130
NIT : 890176089- Fecha (HDD): 2004-10-28 17:13:44
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 81,711
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28713711	13/10/2004	5,208,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

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 28341/01005	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación de Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 03/08882	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 21/03/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 29/03/2002
Solicitante PHARMACIA & UPJOHN COMPANY		

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. ☒ Se encontró que ciertas reivindicaciones fueron buscadas (Ver Casilla I).

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

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla 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 03/08882

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 1-49 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

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 Nos.:

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 Reporte 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 Reporte 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 Reporte 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

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/08882

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 A61K31/42 C07D263/20

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K C07D

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-Internacional, BIOSIS, MEDLINE, WPI Dato, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 02 02095 A (PHARMACIA & UPJOHN) 10 de Enero de 2002 (2002-01-10) reivindicaciones 1, 4, 7 página 14, línea 25 - línea 26	1-52
Y	WAGNER A Y COL: "Erfahrungen im Umgang mit hochresistenten Keimen bei Patienten mit diabetischem Fuss-Syndrom unter besonderer Beruecksichtigung von MRSA-Infektionen". DMW DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, Vol. 126, No. 48, 2001, páginas 1353-1356, XP008019216 ISSN: 0012-0472 tabla 4	1-8, 13-33, 38-52

☒ 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 21 de Julio de 2003		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 04/08/2003	
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Beranová, P	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/08882

6

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	JUDE E B Y COL: "Staphylococcus aureus resistente a la Meticilina: Un problema creciente en un clínico diabético en el pie". DIABETOLOGIA, Vol. 42, No. SUPPL. 1, Agosto 1999 (1999-08), página A310 XP008019217 35th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; Brussels, Bélgica; Septiembre 28 - Octubre 2, 1999 ISSN: 0012-186X *resumen*	1-8, 13-33, 38-52
Y	TENTOLOURIS N Y COL: "Staphylococcus aureus resistente a la Meticilina: Un problema creciente en un clínico diabético en el pie". DIABETIC MEDICINE: A JOURNAL OF THE BRITISH DIABETIC ASSOCIATION. INGLATERRA SEPTIEMBRE 1999, Vol. 16, No. 9, Septiembre 1999 (1999-09), páginas 767-771, XP001148254 ISSN: 0742-3071 *página 769, columna mano izquierda, último párrafo* *página 770, columna mano izquierda, último párrafo*	1-8, 13-33, 38-52
Y	CANAWATI H N Y COL: "Prueba de susceptibilidad de enterococcus resistente a la vancomicina (VRE) en un centro médico nacional de rehabilitación: Estudio comparativo in vitro de linezolid (L) y quinupristina/dalfo-pristina (Q)". ABSTRACTS OF THE GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR, Vol. 101, 2001, XP002246356 101st General Meeting of the American Society for Microbiology; Orlando, FL, USA; Mayo 20 - 24, 2001, http://www.asmtusa.org/mtgsr/generalmeeting.htm 2001 ISSN: 1060-2011 *resumen*	1-8, 13-33, 38-52

4

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/US 03/08882

7

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	LEACH T S Y COL: "EFICACIA CLINICA DE LINEZOLIDE (LZD) PARA INFECCIONES COMPLICADAS DE PIEL Y TEJIDO SUAVE (CSST) CAUSADAS POR MRSA". CLINICAL INFECTIOUS DISEASES, THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS, CHICAGO, IL, US, Vol. 31, No. 1, Julio 2000 (2000-07) página 223 XP008012320 ISSN: 1058-4838 *resumen*	1-8, 13-33, 38-52

10

**Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/08882**

	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0202095 A	10-01-2002	AU	7296101 A	14-01-2002
		EP	1301207 A2	16-04-2003
		WO	0202095 A2	10-01-2002
		US	2002022610 A1	21-02-2002

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 28341/01005	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 03/ 08882	International filing date (day/month/year) 21/03/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 29/03/2002
Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY		

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.

6. 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/08882

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 1 - 49 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.

PCT/US 03/08882

page 1 of 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/08882

12

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JUDE E B ET AL: "Methicillin resistant Staphylococcus aureus: An increasing problem in a diabetic foot clinic." DIABETOLOGIA, vol. 42, no. SUPPL. 1, August 1999 (1999-08), page A310 XP008019217 35th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; Brussels, Belgium; September 28-October 2, 1999 ISSN: 0012-186X * abstract *	1-8, 13-33, 38-52
Y	TENTOLOURIS N ET AL: "Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an increasing problem in a diabetic foot clinic." DIABETIC MEDICINE: A JOURNAL OF THE BRITISH DIABETIC ASSOCIATION. ENGLAND SEP 1999, vol. 16, no. 9, September 1999 (1999-09), pages 767-771, XP001148254 ISSN: 0742-3071 * page 769, left-hand column, last paragraph * * page 770, left-hand column, last paragraph *	1-8, 13-33, 38-52
Y	CANAWATI H N ET AL: "Susceptibility test of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) in a national rehabilitation medical center: Comparative in vitro study of linezolid (L) and quinupristin/dalfo-pristin (Q)." ABSTRACTS OF THE GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR, vol. 101, 2001, XP002246356 101st General Meeting of the American Society for Microbiology; Orlando, FL, USA; May 20-24, 2001, http://www.asmusa.org/mtgsrc/generalmeeting.htm 2001 ISSN: 1060-2011 * abstract * -/-	1-8, 13-33, 38-52

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/08882

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LEACH T S ET AL: "CLINICAL EFFICACY OF LINEZOLID (LZD) FOR COMPLICATED SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS (CSST) CAUSED BY MRSA" CLINICAL INFECTIOUS DISEASES, THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS, CHICAGO, IL, US, vol. 31, no. 1, July 2000 (2000-07), page 223 XP008012320 ISSN: 1058-4838 * abstract *	1-8, 13-33, 38-52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/08882

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0202095 A	10-01-2002	AU 7296101 A	14-01-2002
		EP 1301207 A2	16-04-2003
		WO 0202095 A2	10-01-2002
		US 2002022610 A1	21-02-2002

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
16 de Octubre de 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/084534 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/42,
C07D 263/20

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US03/08882

(22) Fecha de Registro Internacional: 21 de Marzo de 2003
(21.03.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/369,104 29 de Marzo de 2002 (29.03.2002) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de América): PHARMACIA &
UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta
Street, Kalamazoo, MI 49007 (US).

(72) Inventor; e

(73) Inventor/Solicitante (para Estados Unidos de América
solamente): NORDEN, Carl [US/US]; 505 Redleaf
Road, Wynnwood, PA 19096 (US).

(74) Agente: HOPKINS, Mark, H.; Marshall, Gerstein &
Borun, 6300 Sears Tower, 233 South Wacker Drive,
Chicago, IL 60606 (US).

(81) 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, NI, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursiática
(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,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

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

(54) Título: ADMINISTRACION PARENTERAL, INTRAVENOSA Y ORAL DE OXAZOLIDINONAS PARA EL TRATAMIENTO
DE LAS INFECCIONES DE PIE DIABETICO

(57) Resumen: Un método para el tratamiento de una infección diabética en el pie en un mamífero que incluye la administración oral,
parenteral o intravenosa de una formulación farmacéutica que contiene una cantidad oralmente, parenteralmente o intravenosamente
efectiva, respectivamente de una oxazolidinona.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 October 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/084534 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/42, C07D 263/20

(21) International Application Number: PCT/US03/08882

(22) International Filing Date: 21 March 2003 (21.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/369,104 29 March 2002 (29.03.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49007 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): NORDEN, Carl [US/US]; 505 Redleaf Road, Wynnnewood, PA 19096 (US).

(74) Agent: HOPKINS, Mark, H.; Marshall, Gerstein & Borm, 6300 Sears Tower, 233 South Wacker Drive, Chicago, IL 60606 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

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



WO 03/084534 A1

(54) Title: PARENTERAL, INTRAVENOUS, AND ORAL ADMINISTRATION OF OXAZOLIDINONES FOR TREATING DIABETIC FOOT INFECTIONS

(57) Abstract: A method of treating a diabetic foot infection in a mammal includes oral, parenteral, or intravenous administration of a pharmaceutical formulation containing an orally, parenterally, or intravenously-effective amount, respectively of an oxazolidinone.

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

REIVINDICACIONES:

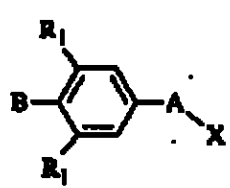
1. Un método para tratar una infección de pie diabético en un mamífero, que comprende la administración oral al mamífero, de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un antibiótico de oxazolidinona.
2. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde el antibiótico está en forma de una formulación farmacéutica.
3. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde el mamífero es seleccionado del grupo consistente de un humano, un animal de ganadería y un animal de compañía.
4. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 3, en donde el mamífero es un humano.
5. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 2, en donde la formulación farmacéutica comprende tabletas lisas o recubiertas, cápsulas, lozenges, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes o combinaciones de estos.
6. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 2, en donde la formulación farmacéutica tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de oxazolidinona de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 900 mg.
7. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 6, en donde la formulación farmacéutica tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de oxazolidinona de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 700 mg.
8. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 7, en donde la formulación farmacéutica tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de oxazolidinona de aproximadamente 600 mg.

9. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde el método además comprende la administración al mamífero de un segundo antibiótico.
10. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde el método además comprende la administración al mamífero de un agente no antibiótico.
11. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 9, en donde el segundo antibiótico es seleccionado del grupo consistente de un aminoglicósido, una cefalosporina, un macrólido, un penem, una quinolona, un sulfa, una tetraciclina y combinaciones de estos.
12. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 9, en donde el segundo antibiótico es administrado oralmente, parenteralmente, intravenosamente o tópicamente, para administrar de 1-10 mg/kg por día a un adulto.
13. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde dicho método se realiza en uno a 60 días.
14. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde la formulación farmacéutica es administrada de 2 a 4 veces al día.
15. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde la infección de pie diabético se manifiesta por drenaje o descarga purulenta o no purulenta, eritema, fluactancia, calor o calentamiento localizado, dolor o sensibilidad al tacto, un área inflamada, enrojecida, hinchada, indurada o sensible sobre el pie por debajo de la piel rota o no rota, y que puede estar en conjunción con una fiebre.
16. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde la infección es causada por *Staphylococci*, *streptococci*, *enterococci*, o combinaciones de estos.

17. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 16, en donde la infección es causada por *Staphylococci*.

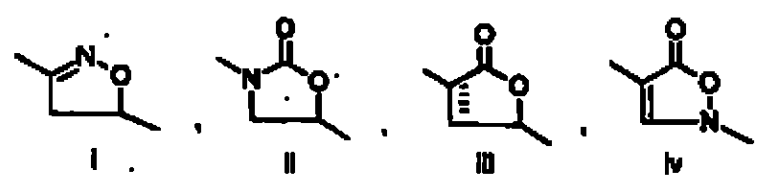
18. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde la infección es causada por una cepa resistente de bacterias seleccionadas del grupo consistente de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA), *Enterococci* resistente a la vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* intermediario glicopéptido (GISA) y *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (VISA), y combinaciones de estos.

19. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de formula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es una estructura i, ii, iii o iv



B es seleccionado de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, het y het sustituido, o

B y un R_1 juntos, con los átomos de carbono del fenilo a los cuales B y el R_1 están enlazados, forman un het, siendo el het un het opcionalmente sustituido;

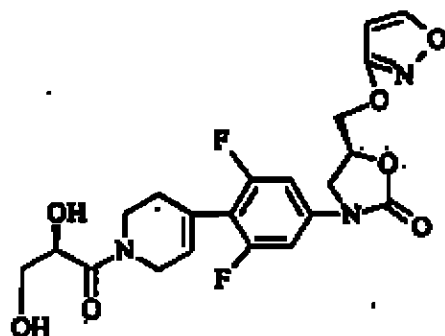
X es un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_2$, $-\text{CH}_2\text{R}_2$ y $-\text{CH}_2\text{Y}-\text{R}_2$;

Y es O, S o $-\text{NH}-$;

R_1 es seleccionado independientemente de H, alquilo, alcoxi, amino, NO_2 , CN, halo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido y amino sustituido; y

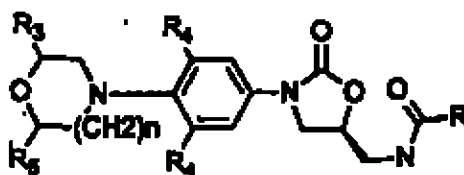
R_2 es seleccionado independientemente de H, $-\text{OH}$, amino, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, het, het sustituido, arilo y arilo sustituido.

20. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 19, en donde la oxazolidinona es de la fórmula:



o una sal farmacológicamente aceptable de este.

21. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 19, en donde la oxazolidinona es de la fórmula:



o es una sal farmacológicamente aceptable de este, en donde:

n es 0, 1 o 2;

R es seleccionado del grupo consistente de:

hidrógeno;

alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de F, Cl, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, aciloxi C₁-C₈ o -CH₂-fenilo;

cicloalquilo C₃-C₈;

amino;

alquilamino C₁-C₈;

dialquilamino C₁-C₈; o

alcoxi C₁-C₈;

R³ en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, CH₃, CN, CO₂H, CO₂R y (CH₂)_mR⁶, en donde m es 1 o 2;

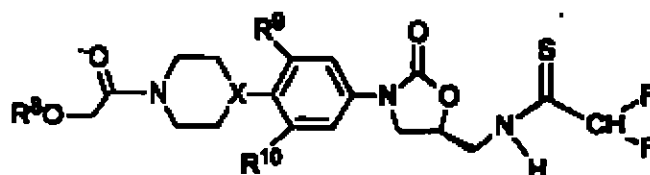
R⁴ en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, F y Cl;

R⁵ es H o CH₃;

R⁶ es seleccionado del grupo consistente de H, OH, OR, OCOR, NH₂, NHCOR y N(R⁷); y

R⁷ en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, p-toluensulfonilo y alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de Cl, F, OH, alcoxi C₁-C₈, amino, alquilamino C₁-C₈ y dialquilamino C₁-C₈.

22. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde la oxazolidinona es de la fórmula:



o es una sal farmacológicamente aceptable de este, en donde:

X es N o CH;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente H o F; y

R⁸ es H, bencilo o -C(=O)alquiloC₁₋₄.

23. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 22, en donde el compuesto de oxazolidinona es 2,2-difluoro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-glicolilpiperazin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidinil-5-il)metil)etanotioamida.

24. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 22, en donde el compuesto de oxazolidinona es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.

25. Un método para tratar una infección de pie diabético en un mamífero, que comprende la administración parenteral al mamífero de una cantidad farmacológicamente efectiva de un antibiótico de oxazolidinona.

26. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la administración parenteral es administración intravenosa.

27. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde el antibiótico de oxazolidinona está en forma de una formulación farmacéutica.

28. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde el mamífero es seleccionado de un humano, un animal de ganadería y un animal de compañía.

29. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 28, en donde el mamífero es un humano.

30. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 27, en donde la formulación farmacéutica comprende soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes o combinaciones de estos.

31. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la formulación farmacéutica tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de oxazolidinona de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 900 mg.

32. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 31, en donde la formulación farmacéutica tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de oxazolidinona de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 700 mg.

33. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 32, en donde la formulación farmacéutica tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de oxazolidinona de aproximadamente 600 mg.

34. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde el método además comprende la administración al mamífero de un segundo antibiótico.

35. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde el método además comprende la administración al mamífero de un agente no antibiótico.

36. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 34, en donde el segundo antibiótico es seleccionado del grupo consistente de un aminoglicósido, una cefalosporina, un macrólido, un penem, una quinolona, un sulfa, una tetraciclina y combinaciones de estos.

37. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 34, en donde el segundo antibiótico es administrado oralmente, parenteralmente, intravenosamente o tópicamente, para administrar de 1-10 mg/kg por día a un adulto.

38. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde dicho método se realiza en uno a 60 días.

39. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la formulación farmacéutica es administrada de 2 a 4 veces al día.

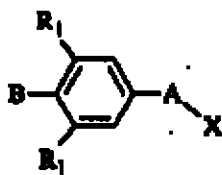
40. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la infección de pie diabético se manifiesta por drenaje o descarga purulenta o no purulenta, eritema, fluactancia, calor o calentamiento localizado, dolor o sensibilidad al tacto, un área inflamada, enrojecida, hinchada, indurada o sensible sobre el pie por debajo de la piel rota o no rota, y que puede estar en conjunción con una fiebre.

41. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la infección es causada por *staphylococci*, *streptococci*, *enterococci*, o combinaciones de estos.

42. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 41, en donde la infección es causada por *staphylococci*.

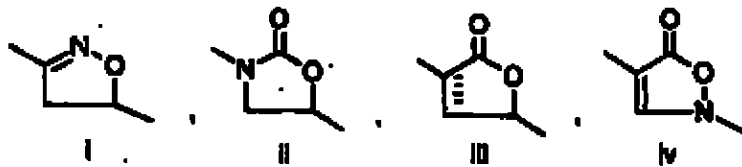
43. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la infección es causada por una cepa resistente de bacterias seleccionadas del grupo consistente de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *Enterococci* resistente a la vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* intermediario glicopéptido (GISA) y *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (VISA), y combinaciones de estos.

44. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde el compuesto es de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es una estructura i, ii, iii o iv



B es seleccionado de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, het y het sustituido, o

B y un R_1 juntos, con los átomos de carbono del fenilo a los cuales B y el R_1 están enlazados, forman un het, siendo el het un het opcionalmente sustituido.

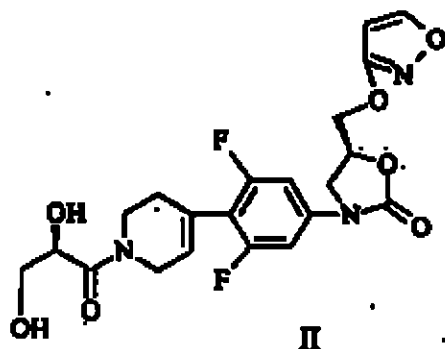
X es un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_2$, $-\text{CH}_2-\text{R}_2$ y $-\text{CH}_2-\text{Y}-\text{R}_2$;

Y es O, S o $-\text{NH}-$;

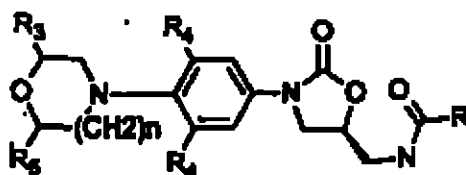
R_1 es seleccionado independientemente de H, alquilo, alcoxi, amino, NO_2 , CN, halo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido y amino sustituido; y

R_2 es seleccionado independientemente de H, $-\text{OH}$, amino, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueno, alqueno sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, het, het sustituido, arilo y arilo sustituido.

45. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 44, en donde la oxazolidinona es de fórmula II:



46. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la oxazolidinona es de la formula:



o es una sal farmacológicamente aceptable de este, en donde:

n es 0, 1 o 2;

R es seleccionado del grupo consistente de:

hidrógeno;

alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de F, Cl, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , aciloxi C_1-C_8 o $-CH_2$ -fenilo;

cicloalquilo C_3-C_8 ;

amino;

alquilamino C_1-C_8 ;

dialquilamino C_1-C_8 ; o

alcoxi C_1-C_8 ;

R^3 en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, CH_3 , CN, CO_2H , CO_2R y $(CH_2)_mR^6$, en donde m es 1 o 2;

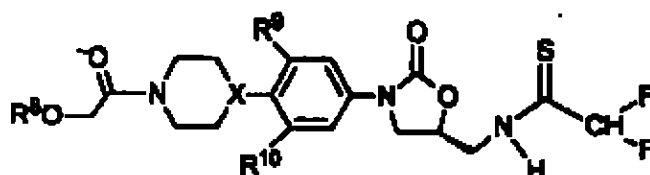
R^4 en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, F y Cl;

R^5 es H;

R^6 es seleccionado del grupo consistente de H, OH, OR, OCOR, NH_2 , NHCOR y $N(R^7)$; y

R^7 en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, p-toluensulfonilo y alquilo C_1-C_4 , opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de Cl, F, OH, alcoxi C_1-C_8 , amino, alquilamino C_1-C_8 y dialquilamino C_1-C_8 .

47. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la oxazolidinona es de la fórmula:



o es una sal farmacológicamente aceptable de este, en donde:

X es N o CH;

R^9 y R^{10} son independientemente H o F; y

R^8 es H, bencilo o $-C(=O)$ alquilo C_{1-4} .

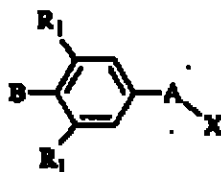
48. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 47, en donde el compuesto de oxazolidinona es 2,2-difluoro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-glicolilpiperazin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidinil-5-il)metil)etanotioamida.

49. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 46, en donde el compuesto de oxazolidinona es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.

50. El uso de una composición que comprende una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de oxazolidinona para la

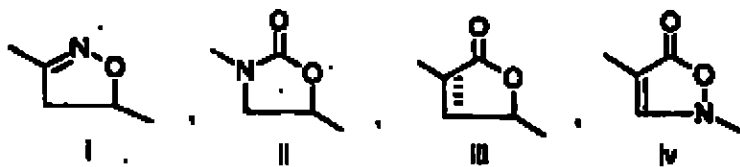
fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una infección de pie diabético.

51. El uso de una composición según la reivindicación 50, en donde el compuesto es de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es una estructura i, ii, iii o iv



B es seleccionado de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, het y het sustituido, o

B y un R₁ juntos, con los átomos de carbono del fenilo a los cuales B y el R₁ están enlazados, forman un het, siendo el het un het opcionalmente sustituido.

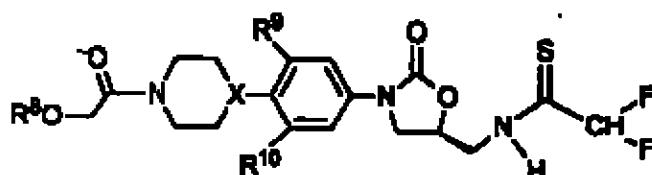
X es un grupo seleccionado de -CH₂-NH-C(O)-R₂, -CH₂-R₂ y -CH₂-Y-R₂;

Y es O, S o -NH-;

R₁ es seleccionado independientemente de H, alquilo, alcoxi, amino, NO₂, CN, halo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido y amino sustituido; y

R_2 es seleccionado independientemente de H, -OH, amino, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, het, het sustituido, arilo y arilo sustituido.

52. El uso de una composición según la reivindicación 50, en donde el compuesto de oxazolidinona es de la formula:



o es una sal farmacológicamente aceptable de este, en donde:

X es N o CH;

R^9 y R^{10} son independientemente H o F; y

R^8 es H, bencilo o $-C(=O)$ alquilo C_{1-4} .

WHAT IS CLAIMED:

1. A method of treating a diabetic foot infection in a mammal comprising orally administering to the mammal a pharmaceutically effective amount of an oxazolidinone antibiotic.
2. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 1 wherein the antibiotic is in the form of a pharmaceutical formulation.
3. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 1 wherein the mammal is selected from the group consisting of a human, a livestock animal, and a companion animal.
4. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 3 wherein the mammal is a human.
5. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 2 wherein the pharmaceutical formulation comprises plain or coated tablets, capsules, lozenges, powders, solutions, suspensions, emulsions, syrups, or combinations thereof.
6. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 2 wherein the pharmaceutical formulation has a pharmaceutically-effective amount of oxazolidinone from about 200 mg to about 900 mg.
7. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 6 wherein the pharmaceutical formulation has a pharmaceutically-effective amount of oxazolidinone from about 500 mg to about 700 mg.
8. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 7 wherein the pharmaceutical formulation has a pharmaceutically-effective amount of oxazolidinone of about 600 mg.
9. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 1 wherein the method further comprises administering to the mammal a second antibiotic.
10. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 1 wherein the method further comprises administering to the mammal a non-antibiotic agent.
11. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 9 wherein the second antibiotic is selected from the group consisting of an aminoglycoside, a

32

cephalosporin, a macrolide, a penem, a quinolone, a sulfa, a tetracycline, and combinations thereof.

12. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 9 wherein the second antibiotic is administered orally, parenterally, intravenously, or topically to administer 1-10 mg/kg per day for an adult.

13. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 1 wherein said method is carried out for one to 60 days.

14. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 1 wherein the pharmaceutical formulation is administered from 2 to 4 times daily.

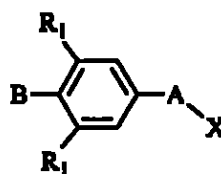
15. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 1 wherein the diabetic foot infection is manifested by purulent or non-purulent drainage or discharge, erythema, fluctuance, heat or localized warmth, pain or tenderness to palpation, an inflamed, reddened, swollen, indurated or tender area on the foot under broken or unbroken skin and which may be coupled with a fever.

16. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 1 wherein the infection is caused by *staphylococci*, *streptococci*, *enterococci*, or combinations thereof.

17. The method of treating a diabetic infection according to claim 16 wherein the infection is caused by *staphylococci*.

18. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 1 wherein the infection is caused by a resistant strain of bacteria selected from the group consisting of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin resistant *Enterococci* (VRE), glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA) and vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VISA), and combinations thereof.

19. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 1 wherein the compound is of the formula:

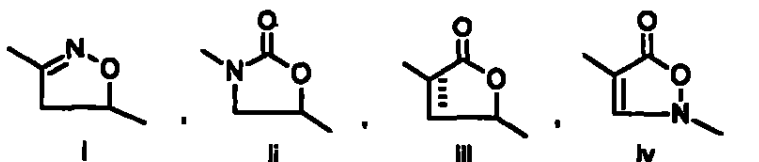


35

33

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

A is a structure i, ii, iii, or iv



B is selected from cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, aryl, substituted aryl, het and substituted het, or

B and one R_1 together, with the phenyl carbon atoms to which B and the one R_1 are bonded, form a het, the het optionally being a substituted het;

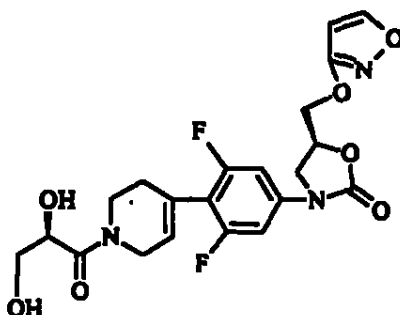
X is a group selected from $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_2$, $-\text{CH}_2-\text{R}_2$, and $-\text{CH}_2-\text{Y}-\text{R}_2$;

Y is O, S, or $-\text{NH}-$;

R_1 is independently selected from H, alkyl, alkoxy, amino, NO_2 , CN, halo, substituted alkyl, substituted alkoxy, and substituted amino; and

R_2 is independently selected from H, $-\text{OH}$, amino, alkyl, substituted alkyl, alkoxy, substituted alkoxy, alkenyl, substituted alkenyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, het, substituted het, aryl, and substituted aryl.

20. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 19 wherein the oxazolidinone is of the formula:

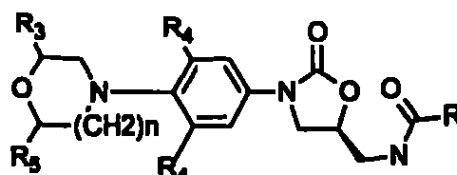


or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 19, wherein the oxazolidinone is of the formula:

36

34



or is a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

n is 0, 1, or 2;

R is selected from the group consisting of:

hydrogen;

C_1 - C_8 alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of F, Cl, hydroxy, C_1 - C_8 alkoxy, C_1 - C_8 acyloxy, or $-CH_2$ -phenyl;

C_3 - C_6 cycloalkyl;

amino;

C_1 - C_8 alkylamino;

C_1 - C_8 dialkylamino; or

C_1 - C_8 alkoxy;

R^3 at each occurrence is independently selected from the group consisting of H, CH_3 , CN, CO_2H , CO_2R , and $(CH_2)_mR^6$, wherein m is 1 or 2;

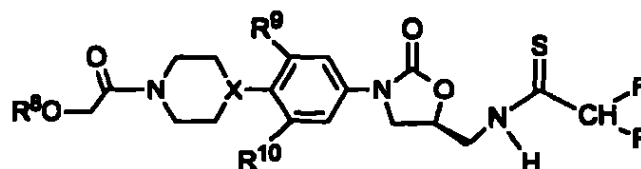
R^4 at each occurrence is independently selected from the group consisting of H, F, and Cl;

R^5 is H or CH_3 ;

R^6 is selected from the group consisting of H, OH, OR, OCOR, NH_2 , NHCOR, and $N(R^7)_2$; and

R^7 at each occurrence is independently selected from the group consisting of H, *p*-toluensulfonyl, and C_1 - C_8 alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of Cl, F, OH, C_1 - C_8 alkoxy, amino, C_1 - C_8 alkylamino, and C_1 - C_8 dialkylamino.

22. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 1, wherein the oxazolidinone is of the formula:



or is a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

37

35

X is N or CH;

R⁹ and R¹⁰ are independently H or F; and

R⁸ is H, benzyl, or -C(=O)C₁₋₄alkyl.

23. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 22 wherein the oxazolidinone compound is 2,2-difluoro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-glycoloylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}ethanethioamide.

24. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 21 wherein the oxazolidinone compound is (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide.

25. A method of treating a diabetic foot infection in a mammal comprising parenterally administering to the mammal a pharmaceutically effective amount of an oxazolidinone antibiotic.

26. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 25 wherein the parenterally administering is intravenously administering.

27. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 25 wherein the oxazolidinone antibiotic is in the form of a pharmaceutical formulation.

28. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 25 wherein the mammal is selected from the group consisting of a human, a livestock animal, and a companion animal.

29. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 28 wherein the mammal is a human.

30. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 27 wherein the pharmaceutical formulation comprises solutions, suspensions, emulsions, syrups, or combinations thereof.

31. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 25 wherein the pharmaceutical formulation has a pharmaceutically-effective amount of oxazolidinone from about 200 mg to about 900 mg.

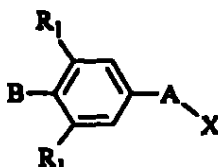
38

32. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 31 wherein the pharmaceutical formulation has a pharmaceutically-effective amount of oxazolidinone from about 500 mg to about 700 mg.
33. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 32 wherein the pharmaceutical formulation has a pharmaceutically-effective amount of oxazolidinone of about 600 mg.
34. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 25 wherein the method further comprises administering to the mammal a second antibiotic.
35. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 25 wherein the method further comprises administering to the mammal a non-antibiotic agent.
36. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 34 wherein the second antibiotic is selected from the group consisting of an aminoglycoside, a cephalosporin, a macrolide, a penem, a quinolone, a sulfa, a tetracycline, and combinations thereof.
37. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 34 wherein the second antibiotic is administered orally, parenterally, intravenously, or topically to administer 1-10 mg/kg per day for an adult.
38. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 25 wherein said method is carried out for one to 60 days.
39. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 25 wherein the pharmaceutical formulation is administered from 2 to 4 times daily.
40. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 25 wherein the diabetic foot infection is manifested by purulent or non-purulent drainage or discharge, erythema, fluctuance, heat or localized warmth, pain or tenderness to palpation, an inflamed, reddened, swollen, indurated or tender area on the foot under broken or unbroken skin and which may be coupled with a fever.
41. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 25 wherein the infection is caused by *staphylococci*, *streptococci*, *enterococci*, or combinations thereof.
42. The method of treating a diabetic infection according to claim 41 wherein the infection is caused by *staphylococci*.

37

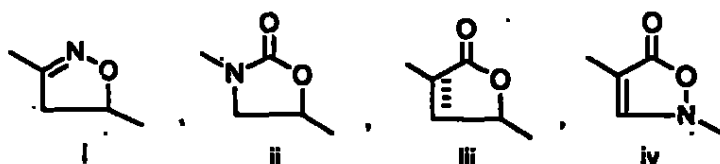
43. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 25 wherein the infection is caused by a resistant strain of bacteria selected from the group consisting of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin resistant *Enterococci* (VRE), glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA) and vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VISA), and combinations thereof.

44. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 25 wherein the oxazolidinone is of the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

A is a structure i, ii, iii, or iv



B is selected from cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, aryl, substituted aryl, het and substituted het, or

B and one R₁ together, with the phenyl carbon atoms to which B and the one R₁ are bonded, form a het, the het optionally being a substituted het;

X is a group selected from -CH₂-NH-C(O)-R₂, -CH₂-R₂, and -CH₂-Y-R₂;

Y is O, S, or -NH-;

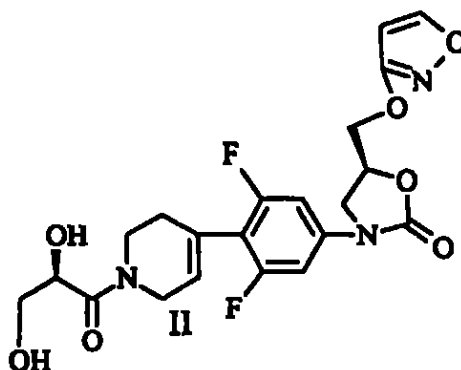
R₁ is independently selected from H, alkyl, alkoxy, amino, NO₂, CN, halo, substituted alkyl, substituted alkoxy, and substituted amino; and

R₂ is independently selected from H, -OH, amino, alkyl, substituted alkyl, alkoxy, substituted alkoxy, alkenyl, substituted alkenyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, het, substituted het, aryl, and substituted aryl.

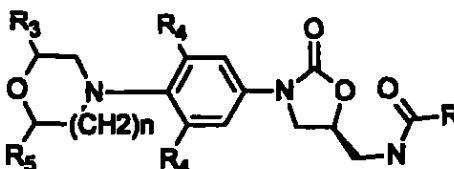
45. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 44 wherein the oxazolidinone is of the formula II:

40

38



46. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 25 wherein the oxazolidinone is of the formula:



or is a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

n is 0, 1, or 2;

R is selected from the group consisting of:

hydrogen;

C_1 - C_8 alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of F, Cl, hydroxy, C_1 - C_8 alkoxy, C_1 - C_8 acyloxy, or $-CH_2$ -phenyl;

C_3 - C_6 cycloalkyl;

amino;

C_1 - C_8 alkylamino;

C_1 - C_8 dialkylamino; or

C_1 - C_8 alkoxy;

R^3 at each occurrence is independently selected from the group consisting of H, CH_3 , CN, CO_2H , CO_2R , and $(CH_2)_mR^6$, wherein m is 1 or 2;

R^4 at each occurrence is independently selected from the group consisting of H, F, and Cl;

R^5 is H;

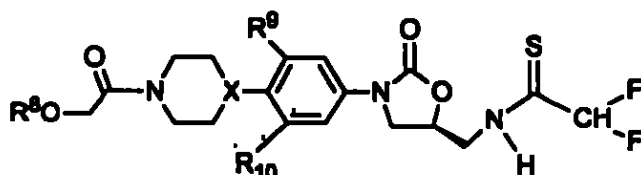
R^6 is selected from the group consisting of H, OH, OR, OCOR, NH_2 , NHCOR, and $N(R^7)_2$; and

41

39

R^7 at each occurrence is independently selected from the group consisting of H, p-toluenesulfonyl, and C_1 - C_4 alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of Cl, F, OH, C_1 - C_8 alkoxy, amino, C_1 - C_8 alkylamino, and C_1 - C_8 dialkylamino.

47. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 25, wherein the oxazolidinone is of the formula:



or is a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

X is N or CH;

R^9 and R^{10} are independently H or F; and

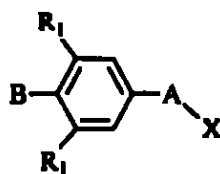
R^8 is H, benzyl, or $-C(=O)C_{1-4}$ alkyl.

48. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 47 wherein the oxazolidinone compound is 2,2-difluoro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-glycoloylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide.

49. The method of treating a diabetic foot infection according to claim 46 wherein the oxazolidinone compound is (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl]acetamide.

50. The use of a composition comprising a pharmaceutically effective amount of an oxazolidinone compound for the manufacture of a medicament for preventing or treating a diabetic foot infection.

51. The use of a composition according to claim 50 wherein the oxazolidinone compound is of the formula:

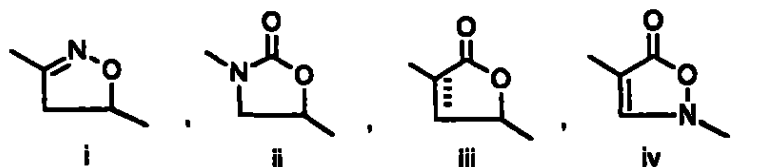


or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

4/2

40

A is a structure i, ii, iii, or iv;



B is selected from cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, aryl, substituted aryl, het and substituted het, or

B and one R_1 together, with the phenyl carbon atoms to which B and the one R_1 are bonded, form a het, the het optionally being a substituted het;

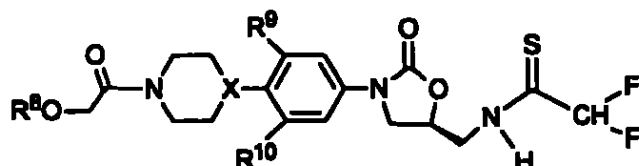
X is a group selected from $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_2$, $-\text{CH}_2-\text{R}_2$, and $-\text{CH}_2-\text{Y}-\text{R}_2$;

Y is O, S, or $-\text{NH}-$;

R_1 is independently selected from H, alkyl, alkoxy, amino, NO_2 , CN, halo, substituted alkyl, substituted alkoxy, and substituted amino; and

R_2 is independently selected from H, $-\text{OH}$, amino, alkyl, substituted alkyl, alkoxy, substituted alkoxy, alkenyl, substituted alkenyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted cycloalkenyl, het, substituted het, aryl, and substituted aryl.

52. The use of a composition according to claim 50 wherein the oxazolidinone compound is of the formula:



or is a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

X is N or CH;

R^9 and R^{10} are independently H or F; and

R^8 is H, benzyl; or $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$.

43

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

Hopkins, Mark H.
MARSHALL, GERSTEIN & BORUN
6300 Sears Tower
233 South Wacker Drive
Chicago, IL 60606
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

PCT
OPINION ESCRITA
(PCT Regla 66)

Fecha de envío
(día/mes/año) 15.12.2003

Registro de referencia del solicitante o agente
28341/01005

RESPUESTA VENCE
Dentro de 3 mes(es) contados a partir de la
fecha anterior de envío

Solicitud Internacional No.

Fecha de registro internacional
(día/mes/año)

Fecha de prioridad
(día/mes/año)

PCT/US03/08882

21.03.2003

29.03.2002

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC

A61K31/42

Solicitante

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al.

1. Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.

2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases de la opinión
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Declaración razonada según la regla 66.2(a)(ii) 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

3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión.

¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d).

¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3.
Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9.

También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4.

Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Regla 66.4bis.

Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6.

Si no se registra una respuesta, el reporte de examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión.

4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el reporte de examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 29.07.2004.

Nombre y dirección de correo de la autoridad de
examen preliminar internacional:
Oficina de Patentes Europea - Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlín
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Funcionario autorizado

Beranová, P

Agente de formalidades (incluyendo prolongación de límites de tiempo)

Geier, A

Teléfono No. +49 30 25901-706

I. Bases de la Opinión

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo las cuales han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, Páginas

1-31 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-52 como se presentaron originalmente

Dibujos, Figuras

1/2-2/2 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Esta opinión ha sido establecida como si (algunas de) las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó (Regla 70.2 (c)).

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:
 ver hoja separada

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

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:
- ☐ toda la solicitud internacional,
 - ☒ reivindicaciones Nos. 1-49 (con respecto a aplicabilidad industrial) porque:
 - ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1-49 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):
ver hoja separada
 - ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
 - ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
 - ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
2. Una opinión escrita significativa no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:
- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.
 - ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-52
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-8, 13-33, 38-52
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones 1-49

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Re Item III**No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial**

3.1 Las reivindicaciones 1-49 se relacionan con la materia-objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Re Item V**Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación**

5.1 Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 02 02095 (PHARMACIA & UPJOHN) 10 de Enero de 2002 (2002-01-10)
- D2: WAGNER A ET AL: 'Erfahrungen im Umgang mit hochresistenten Keimen bei Patienten mit diabetischem Fuss-Syndrom unter besonderer Beruecksichtigung von MRSA-Infektionen'. DMW DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, vol. 126, no. 48, 2001, páginas 1353-1356, XP008019216 ISSN: 0012-0472
- D3: JUDE E B ET AL: 'Methicillin resistant Staphylococcus aureus: An increasing problem in a diabetic foot clinic'. DIABETOLOGIA, vol. 42, no. SUPPL. 1, Agosto de 1999 (1999-08), página A310 XP008019217 35th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; Bruselas, Bélgica; Septiembre 28-Octubre 2 de 1999 ISSN: 0012-186X
- ✓ D4: TENTOLOURIS N ET AL: 'Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an increasing problem in a diabetic foot'. DIABETIC MEDICINE: A JOURNAL OF THE BRITISH DIABETIC ASSOCIATION. ENGLAND Septiembre de 1999, vol. 16, no. 9. Septiembre de 1999 (1999-09). páginas 767-771, XP001148254 ISSN: 0742-3071
- ✓ D5: CANAWATI H N ET AL: 'Susceptibility test of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) in a national rehabilitation medical center: Comparative in vitro study of linezolid (L) and quinupristin/dalfopristin (Q)'. ABSTRACTS OF THE GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR, vol. 101, 2001, XP002246356 101st General Meeting of the American Society for Microbiology; Orlando, FL, USA; 20-24 de Mayo de 2001, <http://www.asmtusa.org/mtgsrc/generalmeeting.htm> 2001 ISSN: 1060-2011

45

D6: LEACH T S ET AL: 'CLINICAL EFFICACY OF LINEZOLID (LZD) FOR COMPLICATED SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS (CSST) CAUSED BY MRSA' CLINICAL INFECTIOUS DISEASES, THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS, CHICAGO. IL, US, vol. 31, no. 1, Julio de 2000 (2000-07), página 223 XP008012320 ISSN: 1058-4838

5.2 A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, la invención como se reivindica no parece que cumpla los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, es decir, no parece que sea novedosa y/o que comprenda un paso inventivo por las siguientes razones:

D1 revela una composición para administración oral o intravenosa que comprende oxazolidinona (linezolida), ampicilina y sulbactam y su uso para el tratamiento del pie diabético (también ocasionado por las bacterias resistentes a los antibióticos) (reivindicaciones 1, 4 y 7; página 14, líneas 25 - 26). Por lo tanto, se considera que este documento es relevante para la novedad de la materia-objeto de las reivindicaciones 1 - 52.

5.3 Los documentos D2 - D4 muestran que las infecciones del pie diabético son ocasionadas por el Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (D2: Tabla 4; D3: Resumen; D4: página 769, columna de la izquierda, último párrafo; página 770, columna de la izquierda, último párrafo). El documento D5 revela el uso de linezolida contra el Enterococcus facium resistente a la vancomicina (Resumen). D6 reporta que la linezolida es efectiva en el tratamiento de infecciones relacionadas con el Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (Resumen).

Consciente del hecho que las infecciones del pie diabético son ocasionadas por bacterias resistentes a los antibióticos y sabiendo de D5 y D6 que los antibióticos de oxazolidinona tales como la linezolida son eficientes contra dichas bacterias, la persona experta en la técnica hubiera sido inevitablemente llevada al uso de estos antibióticos para el tratamiento del pie diabético. Por lo tanto, parece que no se podría reconocer un nivel inventivo para la materia-objeto de las reivindicaciones 1 - 8, 13 - 33 y 38 - 52, en cuanto a novedad.

5.4 Además, se llama la atención del solicitante al hecho de que todas las incorporaciones cubiertas por las reivindicaciones deben satisfacer los criterios de nivel inventivo. Cuando el nivel inventivo se basa únicamente en el logro de un efecto técnico, tal como el tratamiento del pie diabético en el presente caso, sustancialmente todas las incorporaciones deben mostrar este efecto. Debe creerse que todas las alternativas reivindicadas deben ser una solución al problema. Sin embargo, es evidente que el número de compuestos que se revelan en las reivindicaciones 19, 44, 50 y 51 (dadas por los siguientes términos: "cicloalquilo", "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo", "cicloalquenilo sustituido", "arilo", "arilo sustituido", "het", "het sustituido", "alquilo", "alcoxi", "alquilo sustituido", "alcoxi sustituido" y "amino sustituido") es tal que es improbable que todos tengan una actividad en el tratamiento del pie diabético. Por lo tanto, como parte de la materia-objeto de las reivindicaciones 19, 44, 50 y 51 no muestra la actividad reivindicada de una manera creíble, dicha materia-objeto no puede comprender nivel inventivo.

46

5.4 Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1 - 49 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia-objeto de las reivindicaciones al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Re Item VI**Observaciones adicionales**

6.1 La característica de las reivindicaciones 10 y 35, que es un "agente no antibiótico" no se hace referencia en la descripción. Las reivindicaciones 10 y 35 por lo tanto no están sustentadas por la descripción según lo requiere el Artículo 6 del PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

from the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED 47

DEC 19 2003

PCT

MARSHALL GERSTEIN

To:

Hopkins, Mark H.
MARSHALL, GERSTEIN & BORUN
6300 Sears Tower
233 South Wacker Drive
Chicago, IL 60608
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

WRITTEN OPINION (PCT Rule 66)

Date of mailing (day/month/year) 15.12.2003		
Applicant's or agent's file reference 28341/01005	REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing	
International application No. PCT/US03/08882	International filing date (day/month/year) 21.03.2003	Priority date (day/month/year) 29.03.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/42		
Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al.		
DOCKETED: <u>3/15/04</u>		

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - 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 Rule 66.2(a)(II) 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
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 29.07.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office - Glatzinger Str. 103 D-10058 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax +49 30 25901 - 840	Authorized Officer Beranová, P Formalities officer (incl. extension of time limits) Geier, A Telephone No. +49 30 25901-708
---	---

WRITTEN OPINIONInternational application No. **PCT/US03/08882****Basis of the opinion**

- With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*).

Description, Pages

1-31 as originally filed

Claims, Numbers

1-52 as originally filed

Drawings, Figures

1/2-2/2 as originally filed

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

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

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

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

- ☐ contained in the international application in 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

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

6. Additional observations, if necessary:

see separate sheet

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1-49 (with regard to industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-49 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-52
Inventive step (IS)	Claims	1-8,13-33,38-52
Industrial applicability (IA)	Claims	1-49

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

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

3.1 Claims 1 - 49 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

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

5.1 Reference is made to the following documents:

- D1: WO 02 02095 A (PHARMACIA & UPJOHN) 10 January 2002 (2002-01-10)
- D2: WAGNER A ET AL: 'Erfahrungen im Umgang mit hochresistenten Keimen bei Patienten mit diabetischem Fuss-Syndrom unter besonderer Berücksichtigung von MRSA-Infektionen.' DMW DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, vol. 126, no. 48, 2001, pages 1353-1356, XP008019216 ISSN: 0012-0472
- D3: JUDE E B ET AL: 'Methicillin resistant Staphylococcus aureus: An increasing problem in a diabetic foot clinic.' DIABETOLOGIA, vol. 42, no. SUPPL. 1, August 1999 (1999-08), page A310 XP008019217 35th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; Brussels, Belgium; September 28-October 2, 1999 ISSN: 0012-186X
- ✓ D4: TENTOLOURIS N ET AL: 'Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an increasing problem in a diabetic foot clinic.' DIABETIC MEDICINE: A JOURNAL OF THE BRITISH DIABETIC ASSOCIATION. ENGLAND SEP 1999, vol. 16, no. 9, September 1999 (1999-09), pages 767-771, XP001148254 ISSN: 0742-3071
- ✓ D5: CANAWATI H N ET AL: 'Susceptibility test of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) in a national rehabilitation medical center. Comparative in vitro study of linezolid (L) and quinupristin/dalfopristin (Q).' ABSTRACTS OF THE GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR, vol. 101, 2001, XP002246356 101st General Meeting of the American Society for

51

Microbiology; Orlando, FL, USA; May 20-24, 2001,
<http://www.asmmusa.org/mtgsrc/generalmeeting.htm> 2001 ISSN: 1060-2011

D6: LEACH T S ET AL: 'CLINICAL EFFICACY OF LINEZOLID (LZD) FOR
COMPLICATED SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS (CSST) CAUSED BY
MRSA' CLINICAL INFECTIOUS DISEASES, THE UNIVERSITY OF CHICAGO
PRESS, CHICAGO, IL, US, vol. 31, no. 1, July 2000 (2000-07), page 223
XP008012320 ISSN: 1058-4838

5.2 In light of the documents cited in the international search report, the invention as claimed does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step for the following reasons:

D1 discloses a composition for oral or intravenous administration comprising oxazolidinone (linezolid), ampicillin and sulbactam and its use for the treatment of diabetic foot (also caused by antibiotic-resistant bacteria) (claims 1, 4 and 7; page 14, lines 25 - 26). Thus, this document is considered to be relevant for novelty for the subject-matter of claims 1 - 52.

5.3 Documents D2 - D4 show that diabetic foot infections are caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (D2: Table 4; D3: Abstract; D4: page 769, left-hand column, last paragraph; page 770, left-hand column, last paragraph). Document D5 discloses the use of linezolid against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (Abstract). D6 reports that linezolid is effective in the treatment of infections related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (Abstract).

Being aware of the fact that diabetic foot infections are caused by antibiotic-resistant bacteria and knowing from D5 and D6 that oxazolidinone antibiotics such as linezolid are efficient against such bacteria, the man skilled in the art would have inevitably been led to use these antibiotics for the treatment of diabetic foot. Therefore, it seems that no inventive step could be acknowledged for the subject-matter of claims 1 - 8, 13 - 33 and 38 - 52, as far as novel.

5.4 Moreover, the attention of the applicant is drawn to the fact that all embodiments covered by the claims should satisfy the criteria of inventive step. When the inventive step is solely based on the achievement of a technical effect, such as treatment of diabetic foot in the present case, substantially all embodiments should exhibit this effect. It must be credible that all the alternatives claimed must be a solution to the problem. However, it is evident that the number of compounds which are disclosed in claims 19, 44, 50 and 51

54

(given by the following terms: "cycloalkyl", "substituted cycloalkyl", "cycloalkenyl", "substituted cycloalkenyl", "aryl", "substituted aryl", "het", "substituted het", "alkyl", "alkoxy", "substituted alkyl", "substituted alkoxy" and "substituted amino") is such that it is unlikely that all of them possess an activity in the treatment of diabetic foot. Therefore, as part of the subject-matter of claims 19, 44, 50 and 51 does not exhibit the claimed activity in a credible manner, said subject-matter cannot involve inventive step.

5.4 For the assessment of the present claims 1 - 49 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI**Additional observations**

6.1 The feature of claims 10 and 35, that is "non-antibiotic agent", is not referred to in the description. Claims 10 and 35 are therefore not supported by the description as required by Article 6 PCT.

PATENTE

EN LA OFICINA INTERNACIONAL DE LA WIPO

Solicitud Internacional de:		Para: Administración
Pharmacia & Upjohn Company	)	Parenteral,
	)	Intravenosa y Oral de
	)	Oxazolidinonas para Tratar
	)	Infecciones del Pie Diabético
Solicitud Internacional No.:	)	Expediente Apd No.
PCT/US03/08882	)	28341/01005.P
Fecha de Presentación Internacional:	)	
21 de Marzo de 2003	)	

**RESPUESTA A LA OPINION ESCRITA Y
CORRECCION BAJO EL ARTICULO 34**

Oficina Europea de Patentes
D-82098 Munich
Alemania
Facsímil No.: 011 49 89 2399 4465
Atn: Examinador P. Beranová

Señor:

I. INTRODUCCION

Este documento es en respuesta a la Opinión Escrita con fecha 15 de Diciembre de 2003.

Presentado con el presente se encuentran las páginas sustitutivas 42 y 43 (que reemplazan a la página 42). Las nuevas reivindicaciones 53 y 54 aparecen en la página sustitutiva 42. La sustentación de las nuevas

reivindicaciones se encuentra en la descripción como se presentó originalmente. El resumen ha sido reescrito y presentado en la página 43. La Opinión Escrita indica que las reivindicaciones 1-52 no satisfacen el requisito de novedad y que las reivindicaciones 1-8, 13-33 y 38-52 no satisfacen el requisito de nivel inventivo. Los siguientes comentarios están dirigidos a las declaraciones del examinador que se relacionan con los ítems V y VI de la Opinión Escrita.

II. COMENTARIOS

A. Las Nuevas Reivindicaciones 53 y 54 Son Novedosas y Comprenden un Nivel Inventivo (Ítem V de la Opinión Escrita)

La nueva reivindicación 53 cita el uso de una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de oxazolidinona para la fabricación de un medicamento que prevenga o trate la infección del pie diabético, donde la composición no contenga ampicilina. La nueva reivindicación 54 cita el uso de una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de oxazolidinona para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar la infección del pie diabético, donde la composición no contenga un segundo antibiótico.

En respuesta a las objeciones del examinador a las reivindicaciones 1-52, según las referencias D1-D6, el solicitante expone que las nuevas reivindicaciones 53 y 54 cumplen los requerimientos de novedad y nivel inventivo.

Ninguna de las referencias citadas revela o sugiere el uso de una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de oxazolidinona para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar la infección del pie diabético, donde la composición no contiene ampicilina, según se cita en la reivindicación 53, o donde la composición no contiene un segundo antibiótico, según se cita en la reivindicación 54. Según indica el examinador en el párrafo 5.2 de la Opinión Escrita, la Referencia D1 (WO 02/02095) revela una composición que comprende una oxazolidinona (linezolid), ampicilina y sulbactam para ser usada para tratar infecciones bacteriales, tales como infecciones del pie diabético. Sin embargo, la referencia D1 no revela o sugiere que

oxazolidinona sola, no en combinación con ampicilina u otro antibiótico, pueda usarse para fabricar un medicamento para tratar la infección del pie diabético, según se cita en las reivindicaciones 53 y 54. Por lo tanto, las reivindicaciones 53 y 54 son novedosas sobre la referencia D1.

Ninguna combinación de las referencias D1-D6 revela o sugiere el uso de una composición que comprenda una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de oxazolidinona para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar la infección del pie diabético, donde la composición no contiene ampicilina, según se cita en la reivindicación 53, o donde la composición no contiene un segundo antibiótico, según se cita en la reivindicación 54.

Por el contrario, según se indica en el párrafo 5.3 de la Opinión Escrita, las referencias D2 (Wagner et al., *DMW Deutsche Med. Wochenschrift*, vol. 126, no. 48, 2001, páginas 1353-1356), D3 (Jude, et al., *Diabetologia*, vol 42, no. suppl. 1, Agosto de 1999, página A310), y D4 (Tentolouris et al., *Diabetic Med.*, vol. 16, no. 9, 1999, páginas 767-771) revela que las infecciones del pie diabético pueden ser ocasionadas por bacterias *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilina (MRSA); la Referencia D5 (Canawati et al., *Abs. Gen. Meeting Amer. Soc. Micro.*, vol. 101, 2001) revela el uso de linezolida contra una bacteria resistente a la vacomicina; y la referencia D6 (Leach et al., *Clin. Efficacy Linezolid*, 2000, página 223) revela que la linezolida es efectiva en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias MRSA.

Ninguna de las referencias citadas, sola o en combinación, revela o sugiere que una oxazolidinona, tal como linezolida, puede usarse en el tratamiento de una infección del pie diabético. Aunque las referencias D2, D3 y D4 revelan que las infecciones del pie diabético pueden ser ocasionadas por infecciones MRSA, en la técnica se conoce que las infecciones del pie diabético son ocasionadas por una variedad de patógenos, no limitados a infecciones MRSA. En los ejemplos descritos en la presente solicitud, los pacientes tratados por infecciones del pie diabético tenían infecciones ocasionadas por el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MSSA), *Staphylococcus agalactia*, especies de *Staphylococci* y *Enterococcus negativos a la coagulasa*, y además infecciones MRSA. (Ver la Tabla 3, descripción de la página 29). Aunque la referencia D6 revela que la linezolida pueda usarse para tratar ciertas infecciones MRSA, en los

exámenes reportados en la referencia D6, "[p]acientes con úlceras del pie diabético y osteomielitis subyacente fueron excluidos". Por lo tanto, la referencia D6 no revela o sugiere que una oxazolidinona, tal como linezolidina pueda usarse para tratar infecciones del pie diabético. Los solicitantes han encontrado que el uso de oxazolidinonas solas es al menos tan efectivo como los tratamientos conocidos para las infecciones del pie diabético, es decir combinaciones que incluyen agentes aminopenicilina (ampicilina en combinación con sulbactam; y amoxicilina en combinación con clavulanato). Además, los solicitantes han encontrado que los tratamientos con oxazolidinona para infecciones del pie diabético son superiores a los tratamientos conocidos, para infecciones del pie diabético que comprenden úlceras y para las infecciones del pie diabético con osteomielitis (Ver la descripción en la página 30, líneas 6-9; Fig. 2.) Por lo tanto, las reivindicaciones satisfacen el requisito de nivel inventivo.

B. Las Reivindicaciones 10 y 35 Están Sustentadas por la Descripción (Item VI de la Opinión Escrita)

En el párrafo 6.1 de la Opinión Escrita, el examinador afirma que el uso de un "agente no antibiótico" en combinación con oxazolidinona no se menciona en la descripción. Sin embargo, en la página 25, líneas 27-28, la especificación afirma que "[a]demás, la oxazolidinona puede usarse con agentes no antibióticos en el tratamiento de infecciones del pie diabético". Por lo tanto, las reivindicaciones 10 y 35 están sustentadas por la descripción según lo requiere el Artículo 6 del PCT.

III. CONCLUSION

En vista de lo anterior, los solicitantes solicitan la emisión de un Reporte Preliminar de Examen Internacional indicando que las reivindicaciones satisfacen los requerimientos de novedad y nivel inventivo y están sustentadas por la descripción. Respetuosamente se solicita el registro de la enmienda anterior.

57

Presentado respetuosamente,
MARSHALL, GERSTEIN & BORUN LLP

11 de Mayo de 2004

Por: (firma: ilegible)
Michael R. Weiner
Agente para el Solicitante
6300 Sears Tower
233 S. Wacker Drive
Chicago, Illinois 60606-6357
(312) 474-6300

60

50

PAGINA SUSTITUTIVA

53. El uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 50 donde la composición no contiene ampicilina.

54. El uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 50 donde la composición no contiene un segundo antibiótico.

61

PAGINA SUSTITUTIVA

**ADMINISTRACION PARENTERAL INTRAVENOSA, Y ORAL DE
OXAZOLIDINONAS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES
DIABETICAS EN EL PIE**

RESUMEN

Un método para tratar la infección diabética en el pie en un mamífero incluye la administración oral, parenteral, o intravenosa de una formulación farmacéutica que contiene una cantidad efectiva oralmente, parenteralmente, o intravenosamente, respectivamente de una oxazolidinona.

PATENT

IN THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

International Application of:	)	For: Parenteral, Intravenous, and Oral
Pharmacia & Upjohn Company	)	Administration of Oxazolidinones for
	)	Treating Diabetic Foot Infections
	)	
International Application No.:	)	
PCT/US03/08882	)	Atty Docket No. 28341/01005.P
	)	
International Filing Date:	)	
21 March 2003	)	

**REPLY TO WRITTEN OPINION AND
AMENDMENT UNDER ARTICLE 34**

European Patent Office
D-82098 Munich
Germany
Facsimile No.: 011 49 89 2399 4465
Attn: Examiner P. Beranová

Sir:

I. INTRODUCTION

This paper is in reply to the Written Opinion dated 15 December 2003.

Submitted herewith are substitute pages 42 and 43 (replacing page 42). New claims 53 and 54 appear on substitute page 42. Support for the new claims is found in the specification as originally filed. The abstract has been rewritten and presented on page 43. The Written Opinion indicates that claims 1-52 do not satisfy the novelty requirement and that claims 1-8, 13-33, and 38-52 do not satisfy the inventive step requirement. The following remarks are directed to the examiner's statements relating to Items V and VI of the Written Opinion.

II. REMARKS

**A. New Claims 53 and 54 Are Novel and Involve an Inventive Step
(Item V of the Written Opinion)**

New claim 53 recites the use of a composition comprising a pharmaceutically effective amount of an oxazolidinone compound for the manufacture of a medicament for preventing or treating a diabetic foot infection,

wherein the composition does not contain ampicillin. New claim 54 recites the use of a composition comprising a pharmaceutically effective amount of an oxazolidinone compound for the manufacture of a medicament for preventing or treating a diabetic foot infection, wherein the composition does not contain a second antibiotic.

In response to the examiner's objections to claims 1-52, based on references D1-D6, the applicant submits that new claims 53 and 54 meet the requirements of novelty and inventive step.

None of the cited references discloses or suggests the use of a composition comprising a pharmaceutically effective amount of an oxazolidinone compound for the manufacture of a medicament for preventing or treating a diabetic foot infection, wherein the composition does not contain ampicillin, as recited by claim 53, or wherein the composition does not contain a second antibiotic, as recited by claim 54. As indicated by the examiner at paragraph 5.2 of the Written Opinion, Reference D1 (WO 02/02095) discloses a composition comprising an oxazolidinone (linezolid), ampicillin, and sulbactam for use in treating bacterial infections, such as diabetic foot infections. However, reference D1 does not disclose or suggest that an oxazolidinone alone, not in combination with ampicillin or another antibiotic, can be used to manufacture a medicament for treating a diabetic foot infection, as recited by claims 53 and 54. Accordingly, claims 53 and 54 are novel over reference D1.

No combination of references D1-D6 discloses or suggests the use of a composition comprising a pharmaceutically effective amount of an oxazolidinone compound for the manufacture of a medicament for preventing or treating a diabetic foot infection, wherein the composition does not contain ampicillin, as recited by claim 53, or wherein the composition does not contain a second antibiotic, as recited by claim 54.

Instead, as indicated in paragraph 5.3 of the Written Opinion, references D2 (Wagner et al., *DMW Deutsche Med. Wochenschrift*, vol. 126, no. 48, 2001, pages 1353-1356), D3 (Jude, et al., *Diabetologia*, vol. 42, no. suppl. 1, August 1999, page A310), and D4 (Tentolouris et al., *Diabetic Med.*, vol. 16, no. 9, 1999, pages 767-771) disclose that diabetic foot infections can be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteria; Reference D5 (Canawati et al., *Abs. Gen. Meeting Amer. Soc. Micro.*, vol. 101, 2001) discloses the use of linezolid

62

against a vancomycin-resistant bacterium; and reference D6 (Leach et al., *Clin. Efficacy Linezolid*, 2000, page 223) discloses that linezolid is effective in the treatment of infections caused by MRSA bacteria.

None of the cited references, alone or in combination, discloses or suggests that an oxazolidinone, such as linezolid, can be used to treat a diabetic foot infection. Although references D2, D3, and D4 disclose that diabetic foot infections can be caused by MRSA infections, diabetic foot infections are known in the art to be caused by a variety of pathogens, not limited to MRSA infections. In the examples described in the present application, the patients treated for diabetic foot infections had infections caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus agalactia*, coagulase-negative staphylococci, and *Enterococcus* species, in addition to MRSA infections. (See Table 3, specification page 29.) Although reference D6 discloses that linezolid can be used to treat certain MRSA infections, in the testing reported in reference D6, "[p]atients with diabetic foot ulcers and underlying osteomyelitis were excluded." Accordingly, reference D6 does not disclose or suggest that an oxazolidinone, such as linezolid, can be used to treat diabetic foot infections. The applicants have found that using oxazolidinones alone is at least as effective as known treatments for diabetic foot infections, namely combinations including aminopenicillin agents (ampicillin in combination with sulbactam; and amoxicillin in combination with clavulanate). Moreover, the applicants have found that oxazolidinone treatments for diabetic foot infections are superior to known treatments, for diabetic foot infections involving infected ulcers, and for non-osteomyelitis diabetic foot infections. (See specification at page 30, lines 6-9; Fig. 2.) Accordingly, the claims satisfy the inventive step requirement.

**B. Claims 10 and 35 Are Supported by the Description
(Item VI of the Written Opinion)**

At paragraph 6.1 of the Written Opinion, the examiner states that use of a "non-antibiotic agent" in combination with an oxazolidinone is not referred to in the specification. However, at page 25, lines 27-28, the specification states that "[i]n addition, the oxazolidinone can be used with non-antibiotic agents in treating diabetic foot infections." Accordingly, claims 10 and 35 are supported by the description as required by Article 6 PCT.

III. CONCLUSION

In view of the foregoing, the applicants request issuance of an International Preliminary Examination Report indicating that the claims satisfy the novelty and inventive step requirements, and are supported by the specification. Entry of the foregoing amendment is respectfully solicited.

Respectfully submitted,

MARSHALL, GERSTEIN & BORUN LLP

May 11, 2004

By:

Michael R. Weiner

Michael R. Weiner
Agent for Applicant
6300 Sears Tower
233 S. Wacker Drive
Chicago, Illinois 60606-6357
(312) 474-6300

SUBSTITUTE PAGE

53. The use of a composition according to claim 50 wherein the composition does not contain ampicillin.

54. The use of a composition according to claim 50 wherein the composition does not contain a second antibiotic.

SUBSTITUTE PAGE

**INTRAVENOUS, PARENTERAL, AND ORAL ADMINISTRATION OF
OXAZOLIDINONES FOR TREATING DIABETIC FOOT INFECTIONS****ABSTRACT**

A method of treating a diabetic foot infection in a mammal includes oral, parenteral, or intravenous administration of a pharmaceutical formulation containing an orally, parenterally, or intravenously-effective amount, respectively of an oxazolidinone.

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de remplazo las cuales han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, Páginas

1-31 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-52 como se presentaron originalmente

53, 54 presentadas con facsímile de 11.05.2004

Dibujos, Hojas

1/2-2/2 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó (Regla 70.2 (c)).
- (Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ las reivindicaciones Nos. 1-49 (con respecto a aplicabilidad industrial) porque:
- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1-49 se relacionan con el siguiente asunto materia el cual no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):
ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 10, 14, 31-33, 35, 39, 53, 54
	No:	Reivindicaciones 1-9, 11-13, 15-30, 34, 36-38, 40-52
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones 10, 35
	No:	Reivindicaciones 1-9, 11-34, 36-54
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 50-54
	No:	Reivindicaciones -

2. Citaciones y explicaciones

Re Item III

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

3.1 Las reivindicaciones 1-49 se relacionan con la materia-objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Norma 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia-objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

5.1 La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT porque la materia-objeto de las reivindicaciones 1 - 9, 11 - 13, 15 - 30, 34, 36 - 38 y 40 - 52 no es novedosa en el sentido del Artículo 33(2) del PCT.

El documento D1 revela una composición farmacéutica que comprende una oxazolidinona (linezolidina), ampicilina y sulbactam y su uso para el tratamiento del pie diabético (también causado por bacterias resistentes) (reivindicaciones 1, 4, 7; página 14, líneas 25 - 26). Por lo tanto se considera que este documento es relevante para la novedad de la materia-objeto de las reivindicaciones 1- 9, 11 - 13, 15 - 30, 34, 36 - 38 y 40 - 52.

Se indica que el término "comprende" (usado en la reivindicación 1) no excluye la posible presencia de otras características (aquí: otros compuestos).

5.2 La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT porque la materia-objeto de las reivindicaciones 1 - 8, 13 - 33 y 38 - 54 no comprende un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) del PCT.

Los documentos D2 - D4 muestran que las infecciones del pie diabético ocasionadas por el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (MRSA) pueden tratarse con medidas higiénicas (D2: Tabla 4) o con antibióticos (D3: resumen; D4: página 769, columna de la izquierda, último párrafo; página 770, columna de la izquierda, último párrafo).

La presente solicitud difiere en que los compuestos de oxazolidinona (tales como linezolidina) son usados para el tratamiento del pie diabético.

El problema que hay que resolver por medio de la presente solicitud por lo tanto puede considerarse como que hace posible compuestos adicionales eficientes en el tratamiento del pie diabético.

Sin embargo, D6 menciona que la linezolida es efectiva en el tratamiento de infecciones relacionadas con el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (resumen).

Se sabe de D2 - D4 que las infecciones del pie diabético son causadas por la MRSA y de D6 que la linezolida es eficiente contra la MRSA, la persona experta consideraría el uso de la linezolida para el tratamiento de las infecciones del pie diabético inducidas por el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina como una opción obvia para resolver el problema ocasionado.

Además, se señala que la eficacia de los compuestos de oxazolidinona, tales como la linezolida, contra bacterias gram positivas es bien conocida en la técnica relacionada. También es bien conocido que la mayoría de las infecciones del pie diabético son causadas por bacterias gram positivas, tales como el *Staphylococcus aureus* resistente/sensible a la meticilina, *Staphylococcus agalactiae*, especies de *Staphylococci* y de *Enterococcus* negativos a la coagulasa (como también lo señala el solicitante en su carta de respuesta del 21.03.2004). Por lo tanto, el uso de compuestos de oxazolidinona contra el pie diabético parece ser obvio y a las reivindicaciones 1 - 8, 13 - 33 y 38 -54 les falta nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) del PCT.

5.3 Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1 - 49 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia-objeto de las reivindicaciones al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

8.1 El término relativo "agente no antibiótico" usado en las reivindicaciones 10 y 35 no tiene un significado bien reconocido y deja al lector en duda en cuanto al significado de la característica técnica a la cual se refiere, por lo tanto hace que la definición de la materia-objeto de dichas reivindicaciones no sea clara, Artículo 6 del PCT.

70

PAGINA SUSTITUTIVA

53. El uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 50 donde la composición no contiene ampicilina.

54. El uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 50 donde la composición no contiene un segundo antibiótico.

75

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITYPCT
AUG 27 2004
MARSHALL GERSTEIN

To:

Hopkins, Mark H.
MARSHALL, GERSTEIN & BORUN
6300 Sears Tower
233 South Wacker Drive
Chicago, IL 60606
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Mark

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

24.08.2004

Applicant's or agent's file reference
28341/01005.0

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 03/08882International filing date (day/month/year)
21.03.2003Priority date (day/month/year)
29.03.2002Applicant
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY 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

DOCKETED: 30th/9/29/04

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/AB301).

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.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:European Patent Office - Gilchiner Str. 103
D-10858 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized Officer

HALBARTSCHLAGER, M

Tel. +49 30 25901-714



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/08882**

I. Basis of the report

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

Description, Pages

1-31 as originally filed

Claims, Numbers

1-52 as originally filed

53, 54 filed with telefax on 11.05.2004

Drawings, Sheets

1/2-2/2 as originally filed

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

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

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

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

- ☐ contained in the international application in 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/08882**

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

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

6. Additional observations, if necessary:

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 1-49 (with respect to industrial applicability)
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-49 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	10,14,31-33,35,39,53,54
	No: Claims	1-9,11-13,15-30,34,36-38,40-52
Inventive step (IS)	Yes: Claims	10,35
	No: Claims	1-9,11-34,36-54
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	50-54
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

24

Re Item III

N n-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

3.1 Claims 1 - 49 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

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

5.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 - 9, 11 - 13, 15 - 30, 34, 36 - 38 and 40 - 52 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

The document D1 discloses a pharmaceutical composition **comprising** an oxazolidinone (linezolid), ampicillin and sulbactam and its use for the treatment of diabetic foot (also caused by resistant bacteria) (claims 1, 4, 7; page 14, lines 25 - 26). This document is therefore considered to be relevant for novelty of the subject-matter of claims 1 - 9, 11 - 13, 15 - 30, 34, 36 - 38 and 40 - 52.

It is pointed out that the term "comprising" (used in claim 1) does not exclude the possible presence of other features (here: other compounds).

5.2 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 - 8, 13 - 33 and 38 - 54 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Documents D2 - D4 show that diabetic foot infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) can be treated with **hygienic measures** (D2: Table 4) or with **antibiotics** (D3: abstract; D4: page 769, left-hand column, last paragraph; page 770, left-hand column, last paragraph).

The present application differs in that **oxazolidinone compounds** (such as linezolid) are used for the treatment of diabetic foot.

The problem to be solved by the present application can therefore be regarded as providing for further compounds efficient in the treatment of diabetic foot.

27

75

However, D6 mentions that linezolid is effective in the treatment of infections related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (abstract).

Knowing from D2 - D4 that diabetic foot infections are caused by MRSA and from D6 that linezolid is efficient against MRSA, the skilled person would regard the use of linezolid for the treatment of diabetic foot infections induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as an obvious option to solve the problem posed.

Furthermore, it is pointed out that the efficacy of oxazolidinone compounds, such as linezolid, against gram-positive bacteria is well known in the related art. It is also well known that most of the diabetic foot infections are caused by gram-positive bacteria, such as methicillin-sensitive/-resistant *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus agalactiae*, coagulase-negative *Staphylococci* and *Enterococcus* species (as also pointed out by the applicant in his letter of reply of 21.03.2004). Thus, the use of oxazolidinone compounds against diabetic foot appears to be obvious and claims 1 - 8, 13 - 33 and 38 - 54 lack inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

5.3 For the assessment of the present claims 1 - 49 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

8.1 The relative term "non-antibiotic agent" used in claims 10 and 35 has no well-recognised meaning and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear, Article 6 PCT.

78

SUBSTITUTE PAGE

53. The use of a composition according to claim 50 wherein the composition does not contain ampicillin.

54. The use of a composition according to claim 50 wherein the composition does not contain a second antibiotic.

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.

70

**ADMINISTRACIÓN PARENTERAL, INTRAVENOSA Y ORAL DE
OXAZOLIDINONAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE
PIE DIABÉTICO**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Un método para el tratamiento de una infección diabética en el pie en un mamífero que incluye la administración oral, parenteral o intravenosa de una formulación farmacéutica que contiene una cantidad oralmente, parenteralmente o intravenosamente efectiva, respectivamente de una oxazolidinona.

ADMINISTRACION PARENTERAL, INTRAVENOSA Y ORAL DE OXAZOLIDINONAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE PIE DIABÉTICO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con un método para tratar las infecciones bacteriales. Más particularmente, la presente invención está relacionada con el tratamiento de infecciones de pie diabético mediante administración parenteral, intravenosa y oral de antibacteriales de oxazolidinona conocidos farmacéuticamente útiles.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las infecciones del pie y sus secuelas están entre las complicaciones más comunes y severas de la diabetes mellitus (Benjamín A. Lipski "Osteomyelitis of the Foot in Diabetic Patients" *Clinical Infectious Diseases* 25: 1318:1326 (1997)). La infección del pie es la complicación de la diabetes que conduce más frecuentemente a la hospitalización (Carl Norden et al. *Infections in Bones and Joints: Parte Tres*, p. 181 (1994)). Es el factor que más aporta a la diabetes siendo la causa conducente a las amputaciones de extremidades inferiores en los Estados Unidos. El riesgo de amputación de extremidades inferiores es de 5- a 10- veces más alta en pacientes diabéticos, y la mitad de las amputaciones no traumáticas realizadas cada año en los Estados Unidos son en pacientes con diabetes. La osteomielitis del hueso del pie en pacientes diabéticos es en buena parte una consecuencia de la infección contigua del tejido blando que cubre. En la mayoría de los informes, se encontró que cerca de un tercio de los pacientes diabéticos con infecciones del pie tienen evidencia de osteomielitis. Una infección diabética de pie (DFI) es una infección en el pie de un diabético cuyo pie es víctima de trauma menor en presencia de neuropatía periférica y/o enfermedad vascular, causando la formación de una úlcera (Acery's Drug Treatment, 4th ed. (1997), p.742). Las infecciones de pie diabético pueden ser polimicrobiales, incluyendo tanto organismos gram positivos y gram negativos aeróbicos y anaeróbicos. Las bacterias gram-positivas aeróbicas o cocci (GPC) son claramente la causa más común de estas infecciones,

incluyendo pero sin limitarse a *Staphylococcus aureus*, *streptococci* grupo B o *Enterococci* (Lipsky et al., "Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients", *Arch. Inter Med* 150:790-797 (1990)). Estos son usualmente los únicos patógenos. Las especies importantes de género *staphylococci* son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, y *Staphylococcus hemolyticus*.

Los bacilos gram-negativos facultativos son los mayores patógenos de las infecciones de pie diabético, y usualmente son los únicos patógenos. Las bacterias gram-negativas aeróbicas y anaeróbicas usualmente se recuperan como parte de infecciones mixtas, especialmente en pacientes quienes han recibido recientemente terapia antibiótica. Es importante que un antibiótico usado para las infecciones de pie diabético sea efectivo contra bacterias gram positivas aeróbicas. También es benéfico que un tratamiento cubra bacilos gram-negativos, enterococci y anaerobios, aunque las infecciones causadas solamente por estos organismos son más raras.

Además, cuando la bacteremia acompaña estas infecciones, es causada usualmente por *staphylococci* u, ocasionalmente especies *Bacteriodes*. Actualmente, se recomienda una variedad de regímenes para terapia inicial empírica de infección complicada, y ningún agente simple o combinación ha demostrado superioridad. Dichas infecciones son muy difíciles de tratar con antibióticos conocidos debido a su ubicación y debido a que usualmente ocurren fallas en el tratamiento que requieren tratamientos adicionales de terapia. Un problema particular es el uso en aumento de agentes antibacteriales y la posterior resistencia de estos organismos, e.g., *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *Enterococci* resistente a la vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* intermediario glicopéptido (GISA) y *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (VISA). (Tenbours et al., "Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic", *Diabetic Med.* 16: 767-771 (1999)).

Los fármacos propuestos para tratar el pie diabético incluyen flucloxacilina, cefalexina, metroindazol, amoxicilina y ácido clavulánico, clindamicina, ciprofloxacina, ácido fusídico y rifampicina (Avery's Drug Treatment, 4th ed. (1997), p. 742). La mayoría de estos antibióticos

propuestos para el tratamiento de pie diabético a ser tomados oralmente (PO) o intravenosamente (IV) (Merck Manual p. 1103 1120; Avery's Drug Treatment, 4th ed. (1997), p.1461-1469) y los agentes bacteriales se administran generalmente oralmente o parenteralmente debido a la baja permeabilidad de los agentes antibióticos. Sin embargo, además de los problemas anotados anteriormente, algunas veces ocurren efectos adversos de los antibióticos administrados oralmente, incluyendo náuseas. Además, debido al metabolismo del recipiente destinado, la dosis oral e intravenosa debe ser mayor que la cantidad terapéuticamente efectiva para obtener niveles sistémicos de los mamíferos a ser tratados. Asimismo, para ser efectivos contra infecciones no sistémicas, como las infecciones del pie diabético, los antibióticos administrados parenteralmente deben ser transportados al sitio de la infección. En las infecciones de pie diabético, la circulación es pobre y las infecciones no se pueden tratar sistémicamente, y la infección bacteriana puede producir la necesidad de amputar el pie. Debido a esto, los agentes antibacteriales son aplicados algunas veces tópicamente para las infecciones no sistémicas cerca de la piel o inmediatamente adyacentes a una herida abierta, aunque las infecciones de pie diabético no son "infecciones tópicas". Las "infecciones tópicas" son conocidas en la técnica como infecciones superficiales como el corte simple.

Las siguientes publicaciones, que están incorporadas en su totalidad aquí como referencia, revelan diferentes antibióticos de oxazolidinona y los métodos para producir antibióticos de oxazolidinona que son bien conocidos por los expertos en la técnica por tener buena actividad contra organismos gram-positivos: Patentes U.S. Nos. 6,313,307; 6,239,152; 6,166,056; 6,069,160; 6,051,716; 6,043,266; 5,968,962; 5,952,324; 5,827,857; 5,792,765; 5,698,574; 5,688,792; 5,684,023; 5,652,238; 5,627,181; 5,565,571; 5,547,950; 5,529,998; 5,523,403; 5,254,577; 5,247,090; 5,231,188; 5,225,565; 5,182,403 y 5,164,510; 5,043,443 y 4,705,799 y Aplicaciones PCT y publicaciones PCT/US93/04850; WO94/01110; PCT/US94/08904, WO95/07271; PCT/US95/02972; WO95/25106; PCT/US95/10992; WO96/13502; PCT/US95/05202; WO96/35691; PCT/US96/12766; PCT/US96/13726; PCT/US96/14135; PCT/US96/17120; PCT/US96/19149; PCT/US97/01970; PCT/US95/12751; WO96/15130, PT/US96/00718, WO96/23788, WO98/54161, WO99/29688, WO97/30995, WO97/09328, WO95/07271, WO00/21960, WO01/40236, WO99/64417 y

WO01/81350. Estas publicaciones revelan diferentes antibióticos de oxazolidinona efectivos contra un número de patógenos humanos y veterinarios, que se pueden administrar oralmente, parenteralmente o tópicamente para el tratamiento de enfermedades bacteriales sistémicas en mamíferos. Linezolid, (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, (ZYVOX[®], Pharmacia Upjohn) es un ejemplo de un agente antibiótico de oxazolidinona sintética que es activo contra casi todas las bacterias gram positivas aeróbicas, incluyendo *streptococci*, MRSA y VER, así como ciertas bacterias gram negativas, e.g., *Pasteurella multocida* y bacterias anaeróbicas. Linezolid está aprobado para mercadeo en los Estados Unidos, viene en preparación intravenosa, y es altamente biodisponible cuando se toma oralmente. (Stevens, et al. "Randomized Comparison of Linezolid (PNU-100766) Versus Oxazolidindicloxacillin for Treatment of Complicated Skin and Soft tissue Infections", *Antimicrob. Agents Chemother.* 44:3408-3414 (2000); Stevens et al., "Linezolid Versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections", *Clin. Infec. Dis.* 34:1481-1490 (2000); y Zurenko et al., "In Vitro Activities of U-100592 and U-100766, Novel Oxazolidinona Antibacterial Agents", *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 839-845 (1996)).

Existe una necesidad de composiciones farmacéuticas sistémicas y métodos para tratar infecciones del pie diabético que proveerían agentes antibacteriales en niveles terapéuticamente efectivos en el sitio de una infección de pie diabético. En vista de la importancia de las cocci gram-positivas aeróbicas en las infecciones de pie diabético, y de la creciente incidencia de resistencia de estos organismos a los antibióticos usados actualmente, también existe una necesidad de composiciones farmacéuticas y métodos para tratar las infecciones de pie diabético producidas por cepas resistentes de agentes infecciosos.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención está relacionado con un método para tratar las infecciones de pie diabético en un mamífero que está en necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración parenteral, intravenosa u oral de una formulación farmacéutica que contiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de una oxazolidinona que trata las

infecciones. El método puede incluir la administración de cantidades afectivas antibacterialmente de una oxazolidinona, en combinación con otros agentes antibacteriales.

Otro aspecto de la presente invención está relacionado con el uso de una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva d una oxazolidinona para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una infección de pie diabético.

Estos y otros aspectos, ventajas y características de la invención se volverán lógicos a partir de la siguiente descripción detallada.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una gráfica que describe las velocidades de cura clínicas generales en las dos poblaciones de pacientes con pie diabético que fueron tratados mediante administración oral y/o intravenosa de linezolid, ampicilina/sublactama o amoxicilina/clavulanato.

La figura 2 es una gráfica que describe el resultado clínico mediante el diagnóstico del tipo infección primaria, de pacientes con pie diabético que fueron tratados mediante administración oral y/o intravenosa de linezolid, ampicilina/sublactama o amoxicilina/clavulanato.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con la administración oral, parenteral o intravenosa de cantidades farmacéuticamente efectivas de una oxazolidinona útil para el tratamiento de infecciones de pie diabético. La actividad oral, parenteral o intravenosa de una oxazolidinona, por ejemplo linzolid, provee una actividad sorprendentemente efectiva para tratar una infección no sistémica tal como la infección de pie diabético.

Se dan las siguientes definiciones solo para claridad y no se pretende que limiten el alcance de la solicitud. El Dorland's Illustrated Medical Dictionary (29th edición, 2000, p. 1273) define oral como "pertinente a la boca, tomado a través o aplicado en la boca, como una medicación oral. Por lo tanto, la

administración oral es la administración en o a través de la boca. El Dorland's Illustrated Medical Dictionary (29th edición, 2000, p. 1324) define parenteral como "no a través del canal alimentario sino mediante inyección a través de alguna otra ruta, tal como subcutánea, intramuscular, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal o intravenosa". Por lo tanto, las administraciones parenterales pueden incluir inyecciones para generar un efecto sistémico, o inyecciones directamente al área afectada, cuyos ejemplos son subcutánea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intratecal, intraocular, intraventricular, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal, y técnicas de infusión generales.

Además, el Dorland's Illustrated Medical Dictionary (29th edición, 2000, p. 913) define intravenoso como "entre una vena o venas". Por lo tanto, la administración intravenosa es administración a una vena. El tejido blando describe el tejido conector extraesquelético que cuenta con más del 50% del peso corporal, e incluye músculo, tendón, grasa, fascia y sinovio (Oxford Textbook of Surgery, Morris, Meter J. and Malt, Ronald A., eds, (1994), p. 1495). La fascia se define como una hoja o banda de tejido fibroso tal que se encuentra en lo profundo de la piel o forma una investidura para los músculos y diferentes órganos del cuerpo (Dorland's Illustrated Medical Dictionary 29th edición, 2000, p. 652-654). Hay muchos tipos de fascias. La celulitis es una infección de un tipo de fascia. La Celulitis es una inflamación difusa del tejido blando o conector debido a la infección, en la cual exudados delgados acuosos se extienden a través de los sitios de clivado de los espacios intersticiales y de tejido; esto puede conducir a ulceración y abscesos (Dorland's Illustrated Medical Dictionary (29th edición, 2000, p. 317). Subcutáneo significa por debajo de la piel (Dorland's Illustrated Medical Dictionary (29th edición, 2000, p. 1718). El sinovio es un fluido viscoso alcalino transparente, que se asemeja a la clara de un huevo, secretado por la membrana sinovial, y contenido en las cavidades de las articulaciones, bolsas y vainas de los tendones (Dorland's Illustrated Medical Dictionary (29th edición, 2000, p. 1773). Las bolsas son sacos o cavidades tipo saco llenadas con un fluido viscoso situado en lugares en los tejidos en donde de otra forma ocurriría fricción (Dorland's Illustrated Medical Dictionary (29th edición, 2000, p. 254). Un absceso es una recolección localizada de pus en una cavidad formada por la desintegración de tejidos (Dorland's Illustrated Medical Dictionary (29th edición, 2000, p. 5-6). Un

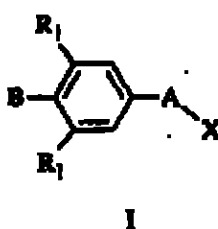
absceso agudo es un absceso que recorre un curso relativamente corto, causando un poco de fiebre y una inflamación local dolorosa. (Dorland's Illustrated Medical Dictionary (29th edición, 2000, p. 6). Un absceso está por debajo de la superficie de la piel.

Un método para el tratamiento de una infección de pie diabético en un mamífero que está en necesidad de dicho tratamiento comprende la administración parenteral, intravenosa u oral de una cantidad parenteralmente, intravenosamente u oralmente efectiva, respectivamente, de una oxazolidinona. Los términos "cantidad parenteralmente efectiva", "intravenosamente efectiva" y "oralmente efectiva", como se usan aquí, se refieren a una cantidad efectiva para evitar el desarrollo de, o aliviar cualquier síntoma existente de una infección de pie diabético causada por bacterias.

Los mamíferos útiles que están dentro del alcance de la presente invención incluyen humanos, animales de compañía, animales como perros y gatos, o animales de ganadería comercialmente importantes tales como caballos, ganado y cerdos. Se prefiere que el mamífero sea un humano, pero o gato; más preferiblemente un humano.

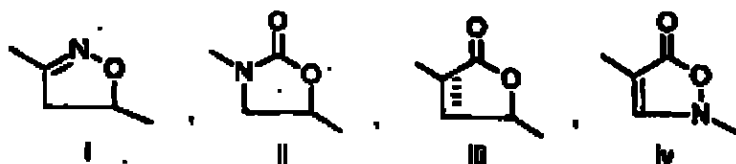
Las oxazolidinonas adecuadas para la invención son típicamente agentes antibacteriales gram positivos. Los términos "antibiótico gram positivo" y "agente antibacterial gram positivo" se refieren a un agente antibacterial activo contra organismos bacteriales gram positivos. Los términos "antibiótico gram negativo" y "agente antibacterial gram negativo" se refieren a un agente antibacterial activo contra organismos bacteriales gram negativo. Ciertos compuestos de oxazolidinona y los métodos para producir compuestos de oxazolidinona útiles en la invención, se han descrito en las Patentes U.S. Nos. 6,313,307; 6,239,152; 6,166,056; 6,069,160; 6,051,716; 6,043,266; 5,968,962; 5,952,324; 5,827,857; 5,792,765; 5,698,574; 5,688,792; 5,684,023; 5,652,238; 5,627,181; 5,565,571; 5,547,950; 5,529,998; 5,523,403; 5,254,577; 5,247,090; 5,231,188; 5,225,565; 5,182,403 y 5,164,510; 5,043,443 y 4,705,799 y Aplicaciones PCT y publicaciones PCT/US93/04850; WO94/01110; PCT/US94/08904, WO95/07271; PCT/US95/02972; WO95/25106; PCT/US95/10992; WO96/13502; PCT/US95/05202; WO96/35691; PCT/US96/12766;

PCT/US96/13726; PCT/US96/14135; PCT/US96/17120; PCT/US96/19149; PCT/US97/01970; PCT/US95/12751; WO96/15130, PT/US96/00718, WO96/23788, WO98/54161, WO99/29688, WO97/30995, WO97/09328, WO95/07271, WO00/21960, WO01/40236, WO99/64417 y WO01/81350, las revelaciones enteras de las cuales se incorporan aquí en su totalidad como referencia. Los compuestos adecuados tienen la formula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es una estructura i, ii, iii o iv



B es seleccionado de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, het y het sustituido, o

B y un R₁ juntos, con los átomos de carbono del fenilo a los cuales B y el R₁ están enlazados, forman un het, siendo el het un het opcionalmente sustituido.

X es un grupo seleccionado de -CH₂-NH-C(O)-R₂, -CH₂-R₂ y -CH₂-Y-R₂;

Y es O, S o -NH-;

R₁ es seleccionado independientemente de H, alquilo, alcoxi, amino, NO₂, CN, halo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido y amino sustituido; y

R₂ es seleccionado independientemente de H, -OH, amino, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueno, alqueno sustituido,

87

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, het, het sustituido, arilo y arilo sustituido.

Se usan las siguientes definiciones, a menos que se describa de otra manera.

El contenido de carbono de diferentes mitades que contienen hidrocarburos se indica mediante un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en la mitad, i.e., el prefijo C_i-C_j define el número de átomos de carbono presentes desde el entero "i" al entero "j" inclusive. Así, alquilo C₁-C₄ se refiere a un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y terc-butilo. Alquilo C₁-C₈ es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y formas isoméricas de estos.

El término "halo" se refiere a mitades de cadena tanto lineales como ramificadas. A menos que se indique específicamente de otra forma, las mitades alquilo incluyen entre 1 y 6 átomos de carbono.

El término "alquenilo" se refiere a mitades de cadena tanto lineales como ramificadas que contienen al menos un --C=C-- . A menos que se indique específicamente de otra forma, las mitades alquenilo incluyen entre 1 y 6 átomos de carbono.

El término "alquinilo" se refiere a mitades de cadena tanto lineales como ramificadas que contienen al menos un $\text{--C}\equiv\text{C--}$. A menos que se indique específicamente de otra forma, las mitades alquinilo incluyen entre 1 y 6 átomos de carbono.

El término "alcoxi" se refiere a grupos --O--alquilo .

El término "cicloalquilo" se refiere a una mitad alquilo cíclica. A menos que se indique específicamente de otra forma, las mitades cicloalquilo incluirán entre 3 y 9 átomos de carbono.

El término "cicloalquenilo" se refiere a una mitad alquenilo cíclica. A menos que se indique específicamente de otra forma, las mitades

cicloalquilo incluirán entre 3 y 9 átomos de carbono y al menos un grupo $\text{C}=\text{C}$ - en el anillo cíclico.

El término "amino" se refiere a -NH_2 .

El término "arilo" se refiere a fenilo, fenilo y naftilo.

El término "het" se refiere a sistemas de anillo mono- o bi-cíclicos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Cada anillo mono-cíclico puede ser aromático, saturado, o parcialmente insaturado. Un sistema de anillo bi-cíclico puede incluir un anillo mono-cíclico que contiene al menos un heteroátomo fusionado con un grupo cicloalquilo o arilo. Un sistema de anillo bicíclico también puede incluir un anillo mono-cíclico que contiene al menos un heteroátomo fusionado con otro het, sistema de anillo mono-cíclico.

Ejemplos de "het" incluyen, pero no se limitan a piridina, tiofeno, furano, pirazolina, pirimidina, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-imididinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 3-pirazinilo, 4-oxo-2-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 4-oxo-2-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1,2,3-oxatiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazol, 4-isotiazol, 5-isotiazol, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isopirrolilo, 4-isopirrolilo, 5-isopirrolilo, 1,2,3-oxatiazol-1-óxido, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-oxo-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, 5-oxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 1,3,4-oxadiazol, 4-oxo-2-tiazolinilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, tiazolediona, 1,2,3,4-tiatrazol, 1,2,4-ditiazolona, ftalimida, quinolinilo, morfolinilo, benzoxazoilo, diazinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, hidantoinilo, oxatíolanilo, dioxolanilo, imidazolidínilo, piperazinilo, tiopiranilo, oxazolidínilo, tiofenilo, tiomorfolino y azabíciclo[2.2.1]heptilo.

El término "alquilo sustituido" se refiere a una mitad alquilo que incluye 1-4 sustituyentes seleccionados de halo, het, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, $-OQ_{10}$, $-SQ_{10}$, $-S(O)_2Q_{10}$, $-S(O)Q_{10}$, $-OS(O)_2Q_{10}$, $-C(=NQ_{10})Q_{10}$, $-SC(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)Q_{10}$, $-C(S)Q_{10}$, $-C(O)OQ_{10}$, $-OC(O)Q_{10}$, $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)C(Q_{10})_2OC(O)Q_{10}$, $-CN$, $=O$, $=S$, $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}SQ_{10}$, $-NO_2$ y $-SNQ_{10}Q_{10}$. Estando cada het, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo y Q_{15} .

El término "arilo sustituido" se refiere a una mitad arilo que incluye 1-4 sustituyentes seleccionados de $-OQ_{10}$, $-SQ_{10}$, $-S(O)_2Q_{10}$, $-S(O)Q_{10}$, $-OS(O)_2Q_{10}$, $-C(=NQ_{10})Q_{10}$, $-SC(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)Q_{10}$, $-C(S)Q_{10}$, $-C(O)OQ_{10}$, $-OC(O)Q_{10}$, $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)C(Q_{10})_2OC(O)Q_{10}$, $-CN$, $=O$, $=S$, $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}SQ_{10}$, $-NO_2$, $-SNQ_{10}Q_{10}$, alquilo, alquilo sustituido, het, halo, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo. Estando el het, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo y Q_{15} .

El término "het sustituido" se refiere a una mitad het que incluye 1-4 sustituyentes seleccionados de $-OQ_{10}$, $-SQ_{10}$, $-S(O)_2Q_{10}$, $-S(O)Q_{10}$, $-OS(O)_2Q_{10}$, $-C(=NQ_{10})Q_{10}$, $-SC(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)Q_{10}$, $-C(S)Q_{10}$, $-C(O)OQ_{10}$, $-OC(O)Q_{10}$, $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)C(Q_{10})_2OC(O)Q_{10}$, $-CN$, $=O$, $=S$, $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}SQ_{10}$, $-NO_2$, $-SNQ_{10}Q_{10}$, alquilo, alquilo sustituido, het, halo, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo. Estando el het, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo y Q_{15} .

El término "alquenilo sustituido" se refiere a una mitad alquenilo que incluye 1-3 sustituyentes de $-OQ_{10}$, $-SQ_{10}$, $-S(O)_2Q_{10}$, $-S(O)Q_{10}$, $-OS(O)_2Q_{10}$, $-C(=NQ_{10})Q_{10}$, $-SC(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)Q_{10}$, $-C(S)Q_{10}$, $-C(O)OQ_{10}$, $-OC(O)Q_{10}$, $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-C(O)C(Q_{10})_2OC(O)Q_{10}$, $-CN$, $=O$, $=S$, $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$, $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$, $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$, $-NQ_{10}SQ_{10}$, $-NO_2$, $-SNQ_{10}Q_{10}$, alquilo, alquilo sustituido, het, halo, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo. Estando el het, cicloalquilo,

cicloalquenilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo y Q₁₅.

El término "alcoxi sustituido" se refiere a una mitad alcoxi que incluye 1-3 sustituyentes de -OQ₁₀, -SQ₁₀, -S(O)₂Q₁₀, -S(O)Q₁₀, -OS(O)₂Q₁₀, -C(=NQ₁₀)Q₁₀, -SC(O)Q₁₀, -NQ₁₀Q₁₀, -C(O)Q₁₀, -C(S)Q₁₀, -C(O)OQ₁₀, -OC(O)Q₁₀, -C(O)NQ₁₀Q₁₀, -C(O)C(Q₁₈)₂OC(O)Q₁₀, -CN, =O, =S, -NQ₁₀C(O)Q₁₀, -NQ₁₀C(O)NQ₁₀Q₁₀, -S(O)₂NQ₁₀Q₁₀, -NQ₁₀S(O)₂Q₁₀, -NQ₁₀S(O)Q₁₀, -NQ₁₀SQ₁₀, -NO₂, -SNQ₁₀Q₁₀, alquilo, alquilo sustituido, het, halo, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo. Estando el het, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo y Q₁₅.

El término "cicloalquenilo sustituido" se refiere a una mitad cicloalquenilo que incluye 1-4 sustituyentes de -OQ₁₀, -SQ₁₀, -S(O)₂Q₁₀, -S(O)Q₁₀, -OS(O)₂Q₁₀, -C(=NQ₁₀)Q₁₀, -SC(O)Q₁₀, -NQ₁₀Q₁₀, -C(O)Q₁₀, -C(S)Q₁₀, -C(O)OQ₁₀, -OC(O)Q₁₀, -C(O)NQ₁₀Q₁₀, -C(O)C(Q₁₈)₂OC(O)Q₁₀, -CN, =O, =S, -NQ₁₀C(O)Q₁₀, -NQ₁₀C(O)NQ₁₀Q₁₀, -S(O)₂NQ₁₀Q₁₀, -NQ₁₀S(O)₂Q₁₀, -NQ₁₀S(O)Q₁₀, -NQ₁₀SQ₁₀, -NO₂, -SNQ₁₀Q₁₀, alquilo, alquilo sustituido, het, halo, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo. Estando el het, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo y Q₁₅.

El término "amino sustituido" se refiere a una mitad amino en la cual uno o ambos de los hidrógenos del amino son reemplazados por un grupo seleccionado de -OQ₁₀, -SQ₁₀, -S(O)₂Q₁₀, -S(O)Q₁₀, -OS(O)₂Q₁₀, -C(=NQ₁₀)Q₁₀, -SC(O)Q₁₀, -NQ₁₀Q₁₀, -C(O)Q₁₀, -C(S)Q₁₀, -C(O)OQ₁₀, -OC(O)Q₁₀, -C(O)NQ₁₀Q₁₀, -C(O)C(Q₁₈)₂OC(O)Q₁₀, -CN, =O, =S, -NQ₁₀C(O)Q₁₀, -NQ₁₀C(O)NQ₁₀Q₁₀, -S(O)₂NQ₁₀Q₁₀, -NQ₁₀S(O)₂Q₁₀, -NQ₁₀S(O)Q₁₀, -NQ₁₀SQ₁₀, -NO₂, -SNQ₁₀Q₁₀, alquilo, alquilo sustituido, het, halo, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo. Estando el het, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo y Q₁₅.

Cada Q₁₀ es independientemente seleccionado de -H, alquilo, cicloalquilo, het, cicloalquenilo y arilo. Estando el het, cicloalquilo,

cicloalquenilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo y Q_{13} .

Cada Q_{11} es independientemente seleccionado de -H, halo, alquilo, arilo, cicloalquilo y het. Estando el alquilo, arilo, cicloalquilo y het opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, $-NO_2$, $-CN$, $=S$, $=O$ y Q_{14} .

Cada Q_{13} es independientemente seleccionado de Q_{11} , $-OQ_{11}$, $-SQ_{11}$, $-S(O)_2Q_{11}$, $-S(O)Q_{11}$, $-OS(O)_2Q_{11}$, $-C(=NQ_{11})Q_{11}$, $-SC(O)Q_{11}$, $-NQ_{11}Q_{11}$, $-C(O)Q_{11}$, $-C(S)Q_{11}$, $-C(O)OQ_{11}$, $-OC(O)Q_{11}$, $-C(O)NQ_{11}Q_{11}$, $-C(O)C(Q_{18})_2OC(O)Q_{18}$, $-CN$, $=O$, $=S$, $-NQ_{11}C(O)Q_{11}$, $-NQ_{11}C(O)NQ_{11}Q_{11}$, $-S(O)_2NQ_{11}Q_{11}$, $-NQ_{11}S(O)_2Q_{11}$, $-NQ_{11}S(O)Q_{11}$, $-NQ_{11}SQ_{11}$, $-NO_2$ y $-SNQ_{11}Q_{11}$.

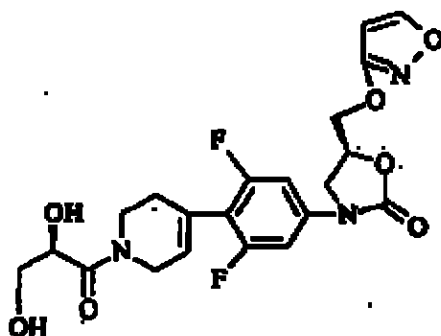
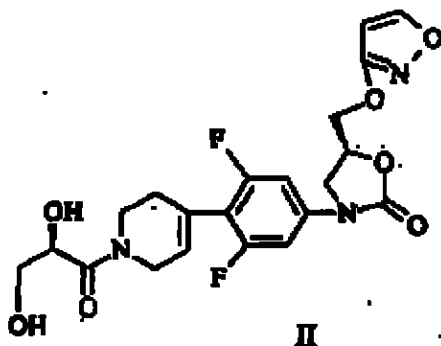
Cada Q_{14} es -H o un sustituyente seleccionado de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, $-OQ_{18}$, $-SQ_{18}$, $-S(O)_2Q_{18}$, $-S(O)Q_{18}$, $-OS(O)_2Q_{18}$, $-NQ_{18}Q_{18}$, $-C(O)Q_{18}$, $-C(S)Q_{18}$, $-C(O)OQ_{18}$, $-NO_2$, $-C(O)NQ_{18}Q_{18}$, $-CN$, $-NQ_{18}C(O)Q_{18}$, $-NQ_{18}C(O)NQ_{18}Q_{18}$, $-S(O)_2NQ_{18}Q_{18}$ y $-NQ_{18}S(O)_2Q_{18}$. Estando el alquilo, cicloalquilo y cicloalquenilo adicionalmente opcionalmente sustituido con $=O$ o $=S$.

Cada Q_{15} es alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, het, fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, $-OQ_{18}$, $-SQ_{18}$, $-S(O)_2Q_{18}$, $-S(O)Q_{18}$, $-OS(O)_2Q_{18}$, $-C(=NQ_{18})Q_{18}$, $-SC(O)Q_{18}$, $-NQ_{18}Q_{18}$, $-C(O)Q_{18}$, $-C(S)Q_{18}$, $-C(O)OQ_{18}$, $-OC(O)Q_{18}$, $-C(O)NQ_{18}Q_{18}$, $-C(O)C(Q_{18})_2OC(O)Q_{18}$, $-CN$, $-NQ_{18}C(O)Q_{18}$, $-NQ_{18}C(O)NQ_{18}Q_{18}$, $-S(O)_2NQ_{18}Q_{18}$, $-NQ_{18}S(O)_2Q_{18}$, $-NQ_{18}S(O)Q_{18}$, $-NQ_{18}SQ_{18}$, $-NO_2$ y $-SNQ_{18}Q_{18}$. Estando el alquilo, cicloalquilo y cicloalquenilo adicionalmente opcionalmente sustituido con $=O$ o $=S$.

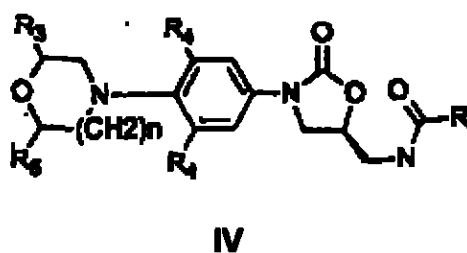
Cada Q_{16} es independientemente seleccionado de -H, alquilo y cicloalquilo. El alquilo y cicloalquilo incluyen opcionalmente 1-3 halos.

En ciertas realizaciones, la oxazolidinona puede tener las formulas II o

III:



Las oxazolidinonas adecuadas para la invención son típicamente agentes antibacteriales gram positivos. Ciertos compuestos de oxazolidinona útiles en la invención han sido descritos en la patente U.S. No. 5,688,792, cuya revelación entera está incorporada aquí como referencia. Otros compuestos de oxazolidinona adecuados tienen la siguiente formula IV:



o es una sal farmacológicamente aceptable de este, en donde:

n es 0, 1 o 2;

R es seleccionado del grupo consistente de:

hidrógeno;

alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de F, Cl, hidroxi, alcoxi C₁-C₈, aciloxi C₁-C₈ o -CH₂-fenilo;

cicloalquilo C₃-C₈;

amino;

alquilamino C₁-C₈;

dialquilamino C₁-C₈; o

alcoxi C₁-C₈;

R³ en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, CH₃, CN, CO₂H, CO₂R y (CH₂)_mR⁶, en donde *m* es 1 o 2;

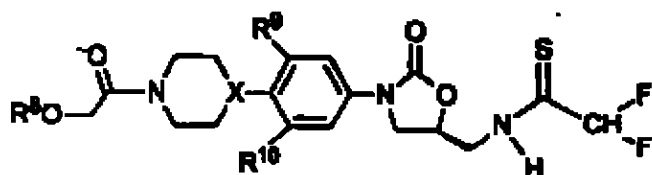
R⁴ en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, F y Cl;

R⁵ es H o CH₃;

R⁶ es seleccionado del grupo consistente de H, OH, OR, OCOR, NH₂, NHCOR y N(R⁷); y

R⁷ en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, p-toluensulfonilo y alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de Cl, F, OH, alcoxi C₁-C₈, amino, alquilamino C₁-C₈ y dialquilamino C₁-C₈.

Adicionalmente, compuestos de oxazolidinonas adecuados tienen la siguiente fórmula



V

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es N o CH;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente H o F; y

R⁸ es H, bencilo o -C(=O)alquiloC₁₋₄.

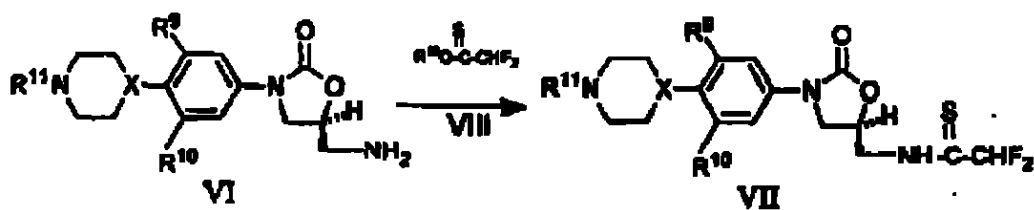
Los compuestos de formula V se pueden preparar como se ilustra en los esquemas I y II, en donde X, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se describió anteriormente o en las reivindicaciones. En el esquema I, R¹¹ representa hidrógeno, -C(=O)CH₂OR⁸ o grupos protectores de amina adecuados como *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz). El material de partida, aminas (VI), se puede preparar según el procedimiento descrito en la Patente U.S. No. 6,342,523. En donde R¹¹ en la amina VI es -C(=O)CH₂OR⁸ o grupos protectores de amina adecuados, se dejan reaccionar con un éster de O-ácido difluoroetanotióico VIII, en donde R¹² es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos fenilos.

Solventes adecuados para esta reacción incluyen metanol, cloroformo, cloruro de metileno o mezclas de estos a temperaturas de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C. Se puede usar una base de amina terciaria como trietilamina para facilitar esta reacción, específicamente si se usa una sal de la amina VI. El grupo protector Boc se puede remover con catalizados ácido como ácido trifluoroacético en cloruro de metileno o cloruro de hidrógeno 4N en dioxano, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C. La remoción del grupo Cbz se puede llevar a cabo con bromuro de hidrógeno a aproximadamente 20% en ácido acético a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C. Los pasos restantes que conducen de los compuestos resultantes, en donde R¹¹ es hidrógeno, a los compuestos V, se muestran en el Esquema II.

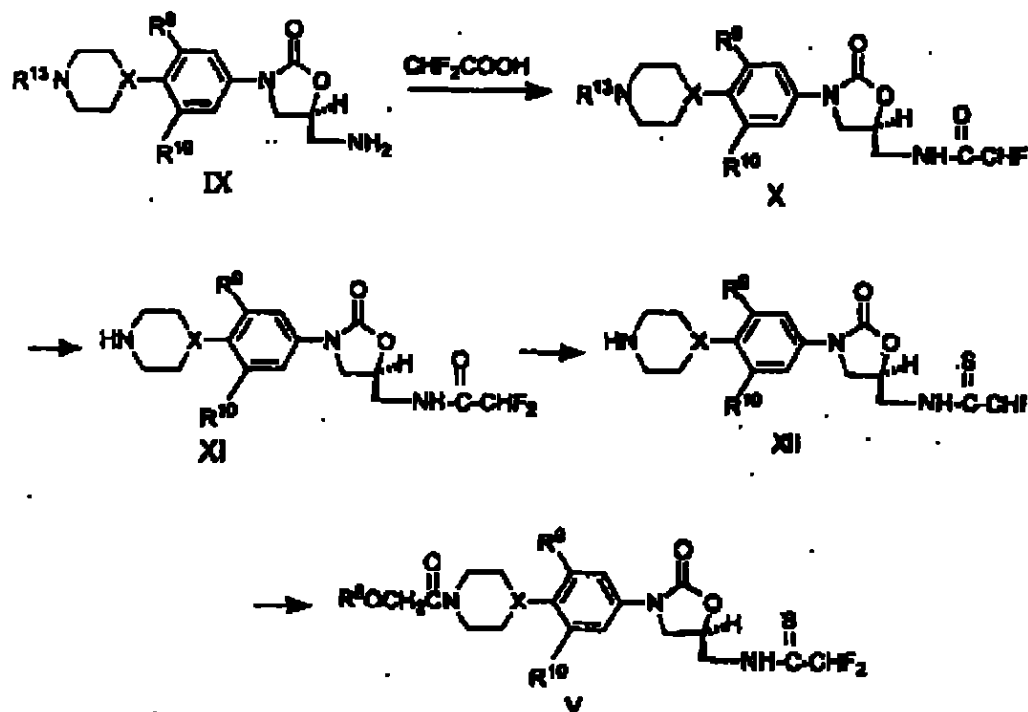
Un método alternativo para preparar los compuestos de formula V está ilustrado en el Esquema II. La condensación de un compuesto de estructura IX, en donde R¹³ es un grupo protector como Boc o Cbz, con ácido difluoroacético provee la difluoroacetamida X. Los reactivos y condiciones para esta condensación incluyen el uso de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) con 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) en piridina a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, o EDC con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y trietilamina en DMF a una temperatura de aproximadamente 0°C a

aproximadamente 25°C. Los grupos protectores R^{13} pueden luego ser removidos para dar compuestos XI que se pueden convertir a la tioamida XII con un reactivo de Lawesson. La reacción de XI con reactivo de Lawesson se facilita mediante el uso de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona (DMPU), y se puede llevar a cabo en solventes tales como THF o dioxano a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C. La condensación de las aminas XII con derivados de ácido carboxílico producirá luego los compuestos de formula V. La reacción de XII con cloruro de acetoxiacetilo y trietilamina en cloruro de metileno a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, por ejemplo, se puede usar para preparar los compuestos V, en donde R^8 es acetilo. Los agentes de condensación como EDC con los ácidos apropiados, como se describió anteriormente, también se puede usar para esta reacción. Los compuestos en donde R^8 es acetilo se pueden hidrolizar a los compuestos correspondientes en donde R^8 es hidrógeno, con carbonato de potasio acuoso en metanol.

Esquema 1



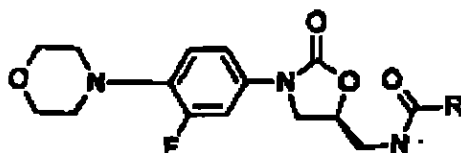
Esquema 2



Como se usa aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos del compuesto base. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, etoglutarato y glicerofosfato. Sales inorgánicas adecuadas también se pueden formar, incluyendo clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, sulfato, fosfato, acetato, propionato, lactato, mesilato, maleato, malato, succinato, tartrato, citrato, 2-hidroxietil sulfato, fumarato, nitrato, bicarbonato, carbonato y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo, la reacción de un compuesto suficientemente básico como una amina, con un ácido adecuado, para producir un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden preparar sales de metal alcalino (por ejemplo sodio, potasio o litio) o metal alcalinotérreo (por ejemplo calcio) de ácidos carboxílicos.

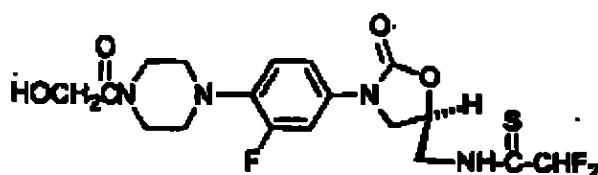
Un compuesto de oxazolidinona adecuado que tiene la estructura



tiene el nombre IUPAC (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida. El compuesto se conoce comúnmente como linezolid y ha demostrado actividad anti-bacterial particularmente efectiva.

El compuesto linezolid se puede preparar según cualquier método adecuado, incluyendo por ejemplo, los métodos generales descritos en la Patente U.S. No. 5,668,792, cuya revelación entera está incorporada aquí como referencia. Brevemente, el sustituyente de heteroarilo, por ejemplo una mitad oxazina o tiazina, reacciona con un nitrobencono funcionarizado en presencia de una base adecuada, preferiblemente en un solvente orgánico, como acetonitrilo, tetrahidrofurano o acetato de etilo. El grupo nitro es recudido ya sea por hidrogenación, o usando un agente reductor adecuado, por ejemplo hidrosulfito de sodio acuoso, para producir un compuesto anilo. El compuesto anilo es convertido en su derivado de bencilo o uretano de metilo, desprotonado con un reactivo de litio, para dar un intermediario con litio adecuado, y tratado con (-)-(R)-glicidil butirato, para producir un compuesto de oxazolidinona crudo. Un método adecuado para preparar el compuesto linezolid se describe más particularmente en el Ejemplo 5 de la Patente U.S. No. 5,688,792. El linezolid puede existir con al menos dos formas cristalinas como se revela en el Serial U.S. No. 09/886,641.

Otro compuesto adecuado que tiene la estructura,



tiene el nombre IUPAC 2,2-difluoro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-glicolilpiperazin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidinil-5-il)metil)etanotioamida.

Según la invención, se esperará que un compuesto de oxazolidinona que tiene estructura o propiedades fisicoquímicas similares con cualquier compuesto de oxazolidinona descrito anteriormente, trate las infecciones de pie diabético. Para identificar dichos compuestos de oxazolidinona, el compuesto a ser probado puede sustituir el linezolid, o cualquier compuesto de la estructura general de oxazolidinona del método de la invención, y se le analiza la actividad para tratar infecciones de pie diabético mediante cualquier método adecuado.

Los métodos de la invención son particularmente efectivos contra cepas resistentes de infección bacterial incluyendo, por ejemplo, cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*. Más particularmente, los métodos y composiciones de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por MRSA, VRE, GISA o VISA. Las oxazolidinonas de la presente invención también tratan las infecciones gram negativas causadas por anaerobios tales como *Bacteroides fragilis*. La oxazolidinona se puede combinar con otros antibióticos para tratar las infecciones causadas por microorganismos gram negativos y/o gram positivos de espectro más amplio. Estas infecciones incluyen infecciones asociadas con la piel-tejido blando (incluyendo infecciones de tejido subcutáneo, abscesos o miostis), en donde las bacterias gram-positivas están presentes en la epidermis, capa grasa, y/o capas musculares que cubren la epidermis. Asimismo, en pacientes con celulitis extensiva o infección asentada más profunda, la terapia de antibiótico se vuelve necesaria. El pie puede tener llagas sobre este no relacionadas con la infección bacterial que puede aparecer por debajo de la superficie de la piel del pie en el tejido blando.

Es obvio para el experto en la técnica, que un sujeto está en necesidad de tratamiento de una infección de pie diabético, cuando el sujeto tiene signos y síntomas que pueden incluir: drenaje o descarga purulenta o no purulenta, eritema, fluactancia, calor o calentamiento localizado, dolor o sensibilidad al tacto, un área inflamada, enrojecida, hinchada, indurada o sensible sobre el pie por debajo de la piel rota o no rota, y que puede estar en conjunción con una fiebre. Las infecciones del tejido blando son tratadas mediante la administración de la oxazolidinona deseada oralmente,

parenteralmente o intravenosamente por el uso de la forma de dosis farmacéutica apropiada.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir vehículos farmacéuticamente aceptables para facilitar la administración de los agentes activos. Como se usa aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacológico/toxicológico, y para la química farmacéutica de fabricación desde un punto de vista físico/químico en cuanto a la composición, formulación, estabilidad, aceptación del paciente y biodisponibilidad.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden antibióticos de oxazolidinona de la presente invención, ya sea individualmente o en combinación con otros antibióticos, se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica, e.g., medios convencionales de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, pulido suave, emulsificación, encapsulación, atropamiento, procesos de liofilización o secado por atomización.

Se puede usar cualquier preparación farmacéutica convencional. La composición farmacéutica para uso según la presente invención comprenderá generalmente una dosis efectiva de la sustancia activa y uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración escogida.

Para administración oral, los compuestos se pueden formular combinando compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que los compuestos de la invención sean formulados como tabletas, píldoras, lozenges, polvos, grageas, cápsulas, líquidos, soluciones, emulsiones, geles, jarabes, lechadas, suspensiones, otros medios útiles para entregar el agente activo, y similares, para ingestión oral de un paciente. Un vehículo puede ser al menos una sustancia que también puede funcionar como diluyente, agente saborizante, solubilizante, lubricante, agente de suspensión,

aglutinante, agente de desintegración de tableta y agente encapsulante. Ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, sucrosa, pectina, dextrina, manitol, sorbitol, almidones, gelatina, materiales celulósicos, ceras de baja fusión, manteca o polvo de cacao, polímeros como polietilen glicoles, sílica coloidal, povidona y otros materiales farmacéuticamente aceptables.

Los núcleos de grageas se proveen con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel carbopol, polietilen glicol y/o dióxido de titanio, soluciones fijadoras, y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Se pueden agregar pigmentos o colorantes a las tabletas o recubrimientos de gragea para identificarlas o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas ajustadas a presión hechas de gelatina, así como cápsulas suaves, selladas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas ajustadas a presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con un relleno como lactosa, un aglutinante como almidón, y/o un lubricante como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden ser disueltos o suspendidos en líquidos adecuados como aceites grasos, parafina líquida, polietilen glicoles líquidos, cremofor, capmul, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga. También se pueden agregar estabilizantes en estas formulaciones.

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, se pueden proveer soluciones de los compuestos d esta invención disueltos en agua y sistemas agua-propilenglicol y agua-polietilen glicol, que contienen opcionalmente agentes colorantes adecuados, agentes saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes.

Los compuestos también se pueden formular para administración parenteral, e.g., mediante inyecciones o infusión continua. Las formulaciones para administración parenteral se pueden presentar en forma de dosis de unidad, e.g., en ampollas o en contenedores multi-dosis, con un preservativo agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener materiales de formulación como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Para inyección, los compuestos de la invención se pueden formular en solución acuosa, preferiblemente en amortiguadores fisiológicamente compatibles o amortiguadores de solución salina fisiológica. Agentes amortiguadores adecuados incluyen ortofosfato trisódico, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, N-metilglucamina, L(+)-lisina y L(+)-arginina.

Los compuestos o composiciones también se pueden administrar intravenosamente o intraperitonealmente mediante infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua, opcionalmente mezclada con un surfactante no tóxico. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilen glicoles líquidos, triacetina y mezclas de estos en aceites. A condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservativo para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosis farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones estériles o dispersiones o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que está adaptado para la preparación extemporánea de las soluciones inyectables estériles o soluciones infusibles, opcionalmente encapsulado en liposomas. En todos los casos, la última forma de dosis debe ser estéril, fluida y estable a las condiciones de fabricación y almacenamiento. El vehículo líquido o portador puede ser un solvente o medio de dispersión líquida que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo glicerol, propilen glicol, polietilen glicoles líquidos y similares), aceites vegetales, éster de glicerilo no tóxicos, y mezclas adecuadas de estos. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, manteniendo el tamaño de partícula requerido en caso de dispersiones, o por el uso de surfactantes. La

prevención de la acción de microorganismos se puede causar mediante diferentes agentes antibacteriales y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, se preferirá incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, amortiguadores o cloruro de sodio. Se puede provocar la absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes retardadores de absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el solvente apropiado, con varios de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de la esterilización de filtro. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado al vacío y técnicas de liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones estériles filtradas previamente.

Otras administraciones parenterales también incluyen soluciones acuosas de una forma soluble en agua, como, y sin limitarse a una sal del compuesto activo. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar en un vehículo lipofílico. Vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos como aceite de ajonjolí, ésteres de ácido graso sintético como oleato de etilo y triglicéridos, o materiales como liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como carboximetil celulosa de sodio, sorbitol o dextran. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados y/o agentes que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones concentradas altamente concentradas.

Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de un polvo para constitución con un vehículo adecuado, e.g., agua estéril libre de pirógeno, antes de uso.

Adicionalmente, los compuestos pueden ser entregados usando un sistema de liberación sostenida. Se han establecido diferentes materiales de

liberación sostenida y son bien conocidas por los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos por 24 h hasta varios días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden usar estrategias adicionales para estabilizar la proteína.

Una solución acuosa para administración parenteral o intravenosa ("IV") se puede colocar en un contenedor adecuado como una bolsa, una botella, un vial, un parenteral de gran volumen, un parenteral de volumen pequeño, una jeringa, una jeringa pre-llenado o un casete. Como se usa aquí, el término "botella" se refiere a botellas más grandes, que tienen típicamente un volumen de llenado, *i.e.*, la cantidad de líquido contenida en un producto no usado de al menos 20 mL. El término "viales" como se usa aquí, se refiere a contenedores en forma de botella más pequeños, que tienen típicamente un volumen de llenado menor de 20 mL, por ejemplo en unidades de 1 mL, 2 mL, 5 mL, y similares. Se prefiere que el contenedor sea una bolsa, una botella, un vial o una jeringa pre-llenada. Para administración parenteral, el contenedor más preferido es un parenteral o jeringa. Para administración IV, el contenedor más preferido es una bolsa o botella, y el contenedor más preferido es una bolsa. Cuando se usa así, se prefiere que la bolsa tenga suficiente capacidad para retener de 25 mL a 2,000 mL de solución IV. Para una bolsa, se prefieren cantidades de 100 mL, 200 mL o se prefieren porciones de 300 mL de solución por cada bolsa. Sin embargo, también son aceptables volúmenes más grandes o más pequeños.

La solución intravenosa administrada es introducida en el paciente como un líquido estéril. Aunque existe un número de métodos para esterilizar una solución IV, se prefiere que la solución IV sea esterilizada mediante calor de humedad terminal o esterilización de vapor. Cuando se usa el término "esterilizar con calor húmedo", se refiere a, e incluye esterilización de vapor.

Para esterilizar la solución usando esterilización de calor húmedo terminalmente, la solución es colocada en el contenedor adecuado para transportar la solución, y como un receptáculo para sostener la solución durante la administración de la solución. En consecuencia, el contenedor es

escogido de forma que se evite la reacción con el ingrediente activo, por ejemplo un compuesto de oxazolidinona, durante la esterilización, transporte o administración.

Un contenedor que comprende al menos 50% de poliolefina provee una ventaja significativa en el almacenamiento de soluciones de linezolid en particular. Un beneficio deseable de los contenedores de tipo poliolefina es que se minimiza la pérdida de linezolid durante y después de la esterilización con calor de humedad terminal. Es particularmente benéfico cuando el material de la superficie de contacto de contenedor-solución es la poliolefina. El resto del contenedor puede estar hecho de poliolefina u otros materiales. Se prefiere que la superficie de contacto contenedor-solución esté hecho del aproximadamente 50% a aproximadamente 100% de poliolefina. Una superficie de contacto contenedor-solución más preferida tiene de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% de poliolefina. Incluso una superficie de contacto contenedor-solución más preferida comprende de aproximadamente 75% a aproximadamente 85% de poliolefina.

Las poliolefinas incluyen, por ejemplo, polietilenos, polipropilenos, polibutenos, poliisoprenos y polipentenos, y copolímeros y mezclas de estos. Se prefiere que la poliolefina sea polietileno o polipropileno. Una poliolefina preferida es polipropileno o mezcla de polipropileno y polietileno.

Típicamente, la oxazolidinona antibacterial se puede administrar de 1 a 4 veces al día, dependiendo del sitio de la infección, la severidad de la enfermedad, el tamaño y la edad del paciente. En pacientes pediátricos, la dosis de adulto es reducida apropiadamente para el niño con base en el tamaño del niño. Las oxazolidinonas se limpian muy rápidamente del cuerpo del niño pequeño, especialmente niños que tienen menos de o aproximadamente cinco años. En consecuencia, un paciente de cerca de cinco años de edad o menos, puede requerir una administración de dosis ajustada apropiadamente tres veces al día. Además, los pacientes que no responden bien a una dosis una vez al día, puede requerir una administración de cuatro veces al día. En general, se prefiere la administración diaria, hasta 24 horas después que la temperatura del cuerpo regrese a la normal y/o la rojez, hinchazón y/o inflamación haya desaparecido.

Las cantidades de agentes activos a ser administradas se pueden determinar fácilmente por cualquier método disponible para el experto en la técnica que provee tratamientos terapéuticos. Para guiar al lector en la práctica de la invención, generalmente una cantidad de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 900 mg de oxazolidinona es administrada al paciente, típicamente de una a cuatro veces al día. Preferiblemente, la cantidad de oxazolidinona es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 700 mg cada 12 horas. El curso de un tratamiento para un paciente adulto puede durar de aproximadamente 7 días a aproximadamente 60 días. Se deben usar otras precauciones sanitarias como las conocidas por los expertos en la técnica.

Se puede hacer seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento mediante investigaciones estándar clínicas, radiológicas, microbiológicas y otras de laboratorio. En particular, se pueden hacer ensayos de suero cidal para generar un inhibidor o titulador cidal para ayudar a la determinación de la dosis específica del paciente. Típicamente, el tratamiento durará de aproximadamente 7 días a aproximadamente 28 días. Para niños pequeños, especialmente por debajo de los cinco años, la dosis preferida es de aproximadamente 10 mg/kg dos veces al día.

El "tratamiento de una infección de pie diabético" en un mamífero que está en necesidad de dicho tratamiento, significa que el mamífero que el mamífero tiene una infección de pie diabético que está causándole un problema, incluyendo fiebre, dolor, absceso, o inflamación de un tejido o herida. Tratamiento de infecciones significa la administración al mamífero de oxazolidinona en el área afectada para, ya sea matar los microorganismos existentes, detener su crecimiento, y/o reducir su velocidad de multiplicación (aumento) a un punto en donde el mecanismo de defensa natural del cuerpo pueda reducir o erradicar los microorganismos no deseados a un nivel que no causen problemas clínicos. El "tratamiento" también incluye prevenir una infección, o prevenir el crecimiento de una infección menor en una infección más grande. A pesar de que el paciente pueda no presentar dichos síntomas, los agentes microbiales aún pueden estar presentes sino que son menos activos metabólicamente o en una etapa reducida. El tratamiento a un mamífero que tiene una infección de pie diabético, para prevenir futuras

apariciones, está incluido dentro del alcance de "tratamiento" como se usa en la presente invención.

Según el método de la presente invención, las oxazolidinonas se pueden usar ya sea individualmente o en combinación entre sí. Además, se pueden usar en combinación con otros agentes antibacteriales o compuestos antibióticos que son administrados por vía oral, intravenosa, parenteral o tópica. El término "otro antibiótico" o "segundo antibiótico" se refiere a un agente antibacterial diferente al compuesto de la presente invención. Esto incluye, pero no se limita a aminoglicósido, cafeosporina, macrólido, penem, quinolonas, sulfas, tetraciclina y otros antibióticos tales como Amikacina, Gentamicina, Espectinomicina, Trombacina, Imipenem, Meropenem, Cefadroxil, Cefazolin, Cefalexin, Cefaclor, Cefoperazona, Cefotaxina, Cefpodoxima, Ceftazidima, Cetibuten, Ceftozoxima, Ceftriaxona, Cefepima, Azitromicina, Claritromicina, Diritromicina, Penicilina G, Cloxacilina, Dicloxacilina, Acido Nalidixico, Ciprofloxacina, Enoxacina, Lomefloxacina, Nofloxacina, Ofloxacina, Levofloxacina, Alatrofloxacina, Gatifloxacina, Moxifloxacina, Trimetoprim, Sulfisoxazol, Sulfametoxazol, Doxiciclina, Minociclina, Tetraciclina, Aztreinam, Cloramfenicol, Clindamicina, Quinupristina, Fosfomicina, Metronidazol, Nitrofurantoina, Rifampina, Trimetoprima y Vancomicina. Todos ellos conocidos. Se pueden obtener comercialmente o ser preparados según las referencias citadas en PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, the 53 Edition (1999) y el U.S.F.D.A's Orange Book.

Se prefiere que estos otros antibióticos sean administrados para entregar de 1-10 mg/kg/día a un adulto. Además, se puede usar la oxazolidinona con agentes no antibióticos para el tratamiento de infecciones de pie diabético. Una posible ventaja de este aspecto de la invención es que cantidades relativamente más pequeñas de los agentes activos se pueden usar para obtener un nivel alto de actividad antibacterial. La invención permite que se alcancen altos niveles de efecto antibacterial usando cantidades relativamente pequeñas de agente activo comparadas con los componentes antibacteriales individuales usados en la invención. Esta ventaja puede ser particularmente benéfica en pacientes que también tienen neutropenia, tales como pacientes que sufren de leucemia o linfoma.

Adicionalmente, el uso combinado del compuesto de oxazolidinona, particularmente linezolid, con otros agentes antibacteriales como cefalosporina, aminoglicósido o penem provee un nuevo amplio espectro de actividad antibacterial. Los métodos demuestran que la actividad antibacterial contra un amplio espectro de agentes infecciosos gram-positivos y gram-negativos, incluyendo gram negativos aerobios y anaerobios. Más aún, la invención permite una más rápida y completa eliminación de la dificultad para tratar infecciones gram positivas, particularmente en la dificultad de penetrar a regiones del cuerpo en donde las condiciones locales son desfavorables para la eliminación del microorganismo por medio de un agente antibacterial simple. Estas combinaciones se pueden administrar según el método de la invención. El método provee, para tratar una infección de pie diabético, administrar solos o juntos, agentes activos de oxazolidinona, cefalosporina, aminoglicósido o penem. Los agentes activos pueden, pero no necesariamente, ser mezclados para proporcionar una mezcla que tiene actividad terapéutica. Alternativamente, los agentes activos se pueden administrar separadamente, o se pueden combinar dos de los tres agentes activos, y administrarse separadamente del tercer agente activo.

La dosis exacta y la frecuencia de la administración depende en la oxazolidinona particular usada, la severidad de la condición a ser tratada, la edad, peso y condición física general del paciente particular, y de otra medicación particular que el paciente pueda estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la técnica, y se puede determinar con más precisión midiendo el nivel de sangre o concentración de la oxazolidinona en la sangre del paciente y/o en la respuesta del paciente al tratamiento particular administrado. Si el tratamiento está en combinación con administración oral, parenteral o intravenosa de otros medicamentos, también se puede medir el nivel de sangre o concentración de otro(s) medicamento(s) en la sangre del paciente.

Sin mayor elaboración, se cree que el experto en la técnica puede, usando la descripción anterior, practicar la invención en su extensión total. Los siguientes ejemplos detallados describen como preparar los diferentes compuestos y/o realizar los diferentes procesos de las realizaciones de la invención, y deben interpretarse como meramente ilustrativos, y no limitantes

de la revelación anterior en ninguna forma. Los expertos en la técnica pueden reconocer variaciones apropiadas de los procedimientos en cuanto a reactivos y en cuanto a condiciones de reacción y técnicas.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: (S)-N-[[3-[3-FLUORO-4-(4-MORFOLINIL)FENIL]-2-OXO-5-OXAZOLIDINIL]METIL]ACETAMIDA

La (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida (linezolid) es conocida. Ver Patente U.S: 5,688,792, (Ejemplo 5).

EJEMPLO 2: TRATAMIENTO DE UN HUMANO CON INFECCION DE PIE DIABETICO MEDIANTE ADMINISTRACION ORAL Y/O INTRAVENOS DE UNA OXAZOLIDINONA

Pacientes hombres y mujeres de al menos 18 años con una historia de diabetes mellitas y una infección de pie diabético fueron tratados con una preparación oral (PO) y/o una preparación intravenosa (IV) de linezolid en un estudio comparativo controlado de marca abierta. Un total de 371 pacientes se sometieron aleatoriamente a una relación de 2:1 entre linezolid (248 pacientes) y aminopenicilinas (123 pacientes). La población clínicamente evaluables comprendía 317 pacientes, la mayoría de los cuales eran hombres blancos de una edad media de 63 años. Los pacientes con isquemia de extremidades fueron excluidos, pero aquellos con osteomielitis podían ser incluidos. Los pacientes hospitalizados y los externos recibieron cualquiera de: 1) una preparación de 600 mg de linezolid administrado (IV o PO) dos veces al día; 2) una preparación de 1.53 g de ampicilina-sulbactama administrada (IV) cuatro veces al día; o 3) una preparación de 500-875 mg de ampicilina-clavulanato administrada (PO) de tres a cuatro veces al día. El tratamiento duró de 7 – 28 días con una duración media de tratamiento mostrada en la Tabla 1. Los pacientes podían ser intercambiados a la terapia PO a discreción del investigador.

Tabla 1. Duración Media (± SD) del tratamiento (días)

Tipo de Tratamiento	Antibiótico	
	Linezolid	Amino/β-LI
IV	7.8 ± 5.6	10.4 ± 5.7
PO	15.9 ± 7.4	15.0 ± 7.8
Total	17.2 ± 7.9	16.5 ± 7.9

Los patógenos de la línea de base más comunes fueron *S. aureus* (158 aislados, 31 de los cuales eran *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *staphylococci* coagulasa-negativo (65), *enterococci* (60) y *Streptococcus agalactiae* (52). Para cubrir la *S. aureus* resistente a la meticilina en el régimen de aminopenicilina, se agregó vancomicina IV (1 g cada 12 h o según las guías de dosis) a los pacientes tratados con amino/β-LI con MRSA aislada del estudio de la herida. Para cubrir los posibles bastoncillos gram-negativos en cualquier régimen, se permitió aztreonam IV (1-2 g, IV, cada 8-12 h) en ambas ramas de tratamiento para los patógenos gram negativos sospechosos/documentados. Esto se muestra en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2. Antibióticos adicionados IV

	Linezolid	Amino/β-LI
Vancomicina	1 paciente (0.4% de los pacientes)	5 pacientes (9.6% de los pacientes)
Aztreonam	12 pacientes (5.0% de los pacientes)	3 pacientes (2.5% de los pacientes)

241 pacientes recibieron linezolid, 120 pacientes recibieron Amino/β-LI; y 10 pacientes no recibieron tratamiento y eran no-evaluables.

La eficacia y seguridad de los 7-28 días de tratamiento con linezolid se comparó con el tratamiento con agentes de aminopenicilina usado comúnmente para la infección de pie diabético (DFI), ampicilina/sublactama (IV) y/o amoxicilina/clavulanato (PO). Las infecciones se definieron por signos y síntomas clínicos y se clasificaron como celulitis, infecciones de tejido blando profundas, úlcera infectada, artritis séptica, paroniquia, absceso

u osteomielitis. Los pacientes en las dos ramas fueron comparados en una línea de base de sus características demográficas, hallazgos clínicos y resultados de pruebas de laboratorio. Los tipos más comunes (algunas veces combinados) de infecciones fueron; úlceras (78%), celulitis (455); tejido blando profundo (15%); paroniquia (6%). La mayoría de los pacientes en ambas ramas fueron tratados como pacientes externos (66%) solo con terapia oral (73%) y con un solo agentes (87%). Las características clínicas de los sitios infectados en la línea de base eran similares a los de los grupos de tratamiento; las más comunes eran sensibilidad (97%), induración (95%), calor local (92%), drenaje no purulento (82%) y eritema (47%).

La evaluación global de las dos ramas al final de la terapia y en el seguimiento (15-21 días después) se muestran en las siguientes tablas. Se permitió desbridamiento u otros procedimientos quirúrgicos (cortos o resección/amputación completa) y las heridas fueron desechadas (se evitó el esfuerzo mecánico sobre el área herida) según fue necesario. No existieron diferencias significativas de eventos adversos en las dos ramas de tratamiento.

Las velocidades de cura clínicas para pacientes tratados con linezolid y amino/β-LI en el intento-para-tratar (ITT) y las poblaciones clínicamente evaluables (CE) fueron comparables (ver fig. 1).

Los pacientes con úlceras infectadas, significativamente más tratados con linezolid que con amino/β-LI se curaron clínicamente (81.4% vs. 67.9%; 95% de intervalo de confianza (CI); 4.5, 25.7) (ver Fig. 2).

En pacientes sin osteomielitis, los pacientes tratados con linezolid tuvieron una velocidad de cura significativamente más alta que aquellos que recibieron amino/β-LI (86% vs. 71%; 95% CI: 4.5, 25.7). En los pacientes con osteomielitis (n=60), las velocidades de cura clínica fueron comparables (61.0% vs. 69.0%, respectivamente, ver Fig. 2). No se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento, en resultado clínico por el patógeno de línea de base, excepto por una velocidad de cura clínica significativamente más alta observada del linezolid para *S. agalactiae* (ver Tabla 3).

Tabla 3. Resultado Clínico por Patógeno de línea de base (población MITT)

Patógeno	<u>Linezolid</u> <u>n/N (%)</u>	<u>amino/β-Li</u> <u>n/N (%)</u>	<u>95% CI</u>
<i>Staphylococcus Aureus (MSSA)</i>	50/67 (75)	28/39 (72)	-14.7, 20.4
<i>Staphylococcus Aureus (MRSA)</i>	13/18 (72)	4/7 (57)	-27.0, 57.2
<i>Staphylococcus agalactiae</i>	26/31 (84)	9/18 (60)	7.4, 60.4
<i>Staphylococci coagulasa-negativo</i>	31/35 (89)	17/19 (90)	-18.2, 16.5
<i>Enterococcus spp.</i>	23/34 (68)	13/17 (76)	34.4, 16.8

MITT = intento modificado para tratar (pacientes de intento para tratar con un patógeno de línea de base identificado); amino/β-Li = aminopenicilinas / inhibidores de β-lactamasa; n/N = número de pacientes que respondieron al tratamiento/número de pacientes tratados; CI = intervalo de confianza; MSSA = *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina; MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina;

Como se resume en la Tabla 4 siguiente, las ratas de éxito microbiológicas (pacientes microbiológicamente evaluables (ME) incluyendo los pacientes CE con un patógeno de línea de base gran positivo confirmado, susceptible a medicación de estudio) entre estos dos tipos de tratamiento fueron comparables: 7.2.% en tratados con linezolid versus 63.0% en pacientes tratados con amino/β-Li (95% CI: -5.5, 23.8). Ninguno de los patógenos aislados era resistente al linezolid en la línea de base, o desarrolló resistencia durante el ensayo. La resistencia a la ampicilina/sublactama se documento en 1 aislado de *S. aureus*.

Se notó resistencia a la amoxicilina/clavulanato en 7 aislados de *S. aureus* y 4 aislados de *S. epidermidis*.

Tabla 4. Eficacia Clínica y Microbiológica General

Parámetro	No. Total de pacientes evaluables	Linezolid (% eficacia de la población evaluable)	Comparador Amino/β-LI (% eficacia de la población evaluable)	C.I. 95%
Eficacia Clínica (Pob. clinic. Eval.)	317	83%	73%	0.006, 0.197
Eficacia Microbiol. (Pob. clinic. Eval.)	212	72%	63%	-0.055, 0.238

Para este gran ensayo aleatorio de tratamiento de DFI, l linezolid (en la mayoría proporcionado solo, P/O oralmente, a pacientes externos) fue al menos tan efectivo en general como el amino/β-LI con respecto a los resultados clínicos y microbiológicos del tratamiento de DFI, y fue clínicamente superior para el tratamiento de úlceras infectadas y casos de no-osteomielitis. El linezolid por lo tanto, ofrece un agente IV o PO adicional contra organismos gram positivos potencialmente resistentes, y juega un papel como una alternativa a la terapia con amino/β-LI para tratar DFI.

EJEMPLO 3: UN HUMANO QUE TIENE INFECCION DE PIE DIABETICO ES TRATADO MEDIANTE ADMINISTRACION PARENTERAL DE UNA OXAZOLIDINONA

Una mujer de 64 años y 70 kg con una historia de diabetes y ulceraciones de pie infectado, también conocidas como pie diabético, es tratada con una preparación parenteral de 600 mg de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida. La preparación es administrada dos veces al día por 7-28 días. El paciente es evaluado mediante observaciones clínicas y con rayos X para osteomielitis, incluyendo un ensayo de "sonda al hueso" y una biopsia de hueso del paciente tiene una herida abierta. Siguiendo el curso del tratamiento con oxazolidinona, la destrucción del tejido en el área ulcerada ha cesado visiblemente y la reparación de tejido a empezado como se evidencia por la falta de fluido seroso "supurante", y la reducción de la hinchazón.

En consecuencia, la administración oral, parenteral intravenosa de linezolid provee actividad prometedora en el tratamiento de infecciones de pie diabético. El método puede ser útil para el tratamiento de infecciones de pie diabético, incluyendo infecciones causadas por cepas resistentes con susceptibilidad reducida a otros antibióticos.

La descripción detallada anterior se da para claridad de entendimiento solamente, y no se deben interpretar limitaciones innecesarias de esta, porque las modificaciones dentro del alcance de la invención pueden parecer aparentes para el experto en la técnica.

REIVINDICACIONES:

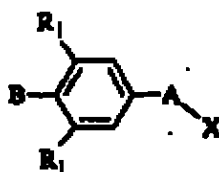
1. Un método para tratar una infección de pie diabético en un mamífero, que comprende la administración oral al mamífero, de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un antibiótico de oxazolidinona.
2. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde el antibiótico está en forma de una formulación farmacéutica.
3. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde el mamífero es seleccionado del grupo consistente de un humano, un animal de ganadería y un animal de compañía.
4. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 3, en donde el mamífero es un humano.
5. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 2, en donde la formulación farmacéutica comprende tabletas lisas o recubiertas, cápsulas, lozenges, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes o combinaciones de estos.
6. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 2, en donde la formulación farmacéutica tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de oxazolidinona de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 900 mg.
7. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 6, en donde la formulación farmacéutica tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de oxazolidinona de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 700 mg.
8. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 7, en donde la formulación farmacéutica tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de oxazolidinona de aproximadamente 600 mg.

9. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde el método además comprende la administración al mamífero de un segundo antibiótico.
10. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde el método además comprende la administración al mamífero de un agente no antibiótico.
11. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 9, en donde el segundo antibiótico es seleccionado del grupo consistente de un aminoglicósido, una cefalosporina, un macrólido, un penem, una quinolona, un sulfa, una tetraciclina y combinaciones de estos.
12. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 9, en donde el segundo antibiótico es administrado oralmente, parenteralmente, intravenosamente o tópicamente, para administrar de 1-10 mg/kg por día a un adulto.
13. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde dicho método se realiza en uno a 60 días.
14. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde la formulación farmacéutica es administrada de 2 a 4 veces al día.
15. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde la infección de pie diabético se manifiesta por drenaje o descarga purulenta o no purulenta, eritema, fluctancia, calor o calentamiento localizado, dolor o sensibilidad al tacto, un área inflamada, enrojecida, hinchada, indurada o sensible sobre el pie por debajo de la piel rota o no rota, y que puede estar en conjunción con una fiebre.
16. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde la infección es causada por *Staphylococci*, *streptococci*, *enterococci*, o combinaciones de estos.

17. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 16, en donde la infección es causada por *Staphylococci*.

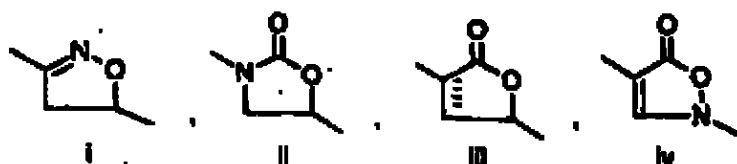
18. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde la infección es causada por una cepa resistente de bacterias seleccionadas del grupo consistente de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (MRSA), *Enterococci* resistente a la vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* intermediario glicopéptido (GISA) y *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (VISA), y combinaciones de estos.

19. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de formula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es una estructura i, ii, iii o iv



B es seleccionado de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, het y het sustituido, o

B y un R₁ juntos, con los átomos de carbono del fenilo a los cuales B y el R₁ están enlazados, forman un het, siendo el het un het opcionalmente sustituido;

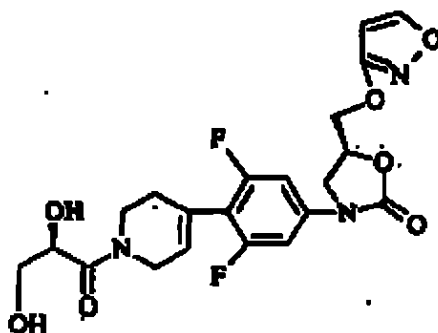
X es un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-R}_2$, $-\text{CH}_2\text{-R}_2$ y $-\text{CH}_2\text{-Y-R}_2$;

Y es O, S o $-\text{NH}-$;

R_1 es seleccionado independientemente de H, alquilo, alcoxi, amino, NO_2 , CN, halo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido y amino sustituido; y

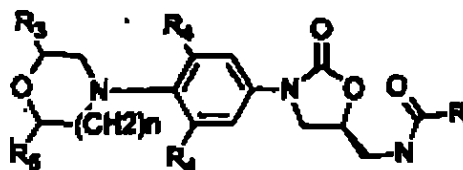
R_2 es seleccionado independientemente de H, $-\text{OH}$, amino, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueno, alqueno sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, het, het sustituido, arilo y arilo sustituido.

20. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 19, en donde la oxazolidinona es de la fórmula:



o una sal farmacológicamente aceptable de este.

21. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 19, en donde la oxazolidinona es de la fórmula:



o es una sal farmacológicamente aceptable de este, en donde:

n es 0, 1 o 2;

R es seleccionado del grupo consistente de:

hidrógeno;

alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de F, Cl, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, aciloxi C₁-C₈ o -CH₂-fenilo;

cicloalquilo C₃-C₈;

amino;

alquilamino C₁-C₈;

dialquilamino C₁-C₈; o

alcoxi C₁-C₈;

R³ en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, CH₃, CN, CO₂H, CO₂R y (CH₂)_mR⁶, en donde m es 1 o 2;

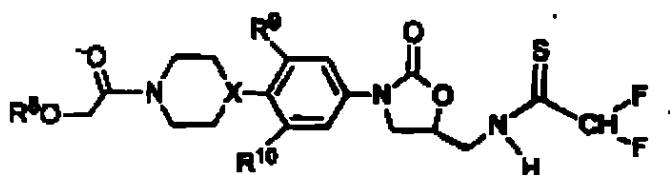
R⁴ en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, F y Cl;

R⁵ es H o CH₃;

R⁶ es seleccionado del grupo consistente de H, OH, OR, OCOR, NH₂, NHCOR y N(R⁷); y

R⁷ en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, p-toluensulfonilo y alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de Cl, F, OH, alcoxi C₁-C₈, amino, alquilamino C₁-C₈ y dialquilamino C₁-C₈.

22. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 1, en donde la oxazolidinona es de la fórmula:



o es una sal farmacológicamente aceptable de este, en donde:

X es N o CH;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente H o F; y

R⁸ es H, bencilo o -C(=O)alquiloC₁₋₄.

23. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 22, en donde el compuesto de oxazolidinona es 2,2-difluoro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-glicolilpiperazin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidinil-5-il)metil)etanotioamida.

24. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 22, en donde el compuesto de oxazolidinona es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.

25. Un método para tratar una infección de pie diabético en un mamífero, que comprende la administración parenteral al mamífero de una cantidad farmacológicamente efectiva de un antibiótico de oxazolidinona.

26. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la administración parenteral es administración intravenosa.

27. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde el antibiótico de oxazolidinona está en forma de una formulación farmacéutica.

28. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde el mamífero es seleccionado de un humano, un animal de ganadería y un animal de compañía.

29. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 28, en donde el mamífero es un humano.

30. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 27, en donde la formulación farmacéutica comprende soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes o combinaciones de estos.

31. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la formulación farmacéutica tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de oxazolidinona de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 900 mg.
32. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 31, en donde la formulación farmacéutica tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de oxazolidinona de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 700 mg.
33. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 32, en donde la formulación farmacéutica tiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de oxazolidinona de aproximadamente 600 mg.
34. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde el método además comprende la administración al mamífero de un segundo antibiótico.
35. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde el método además comprende la administración al mamífero de un agente no antibiótico.
36. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 34, en donde el segundo antibiótico es seleccionado del grupo consistente de un aminoglicósido, una cefalosporina, un macrólido, un penem, una quinolona, un sulfa, una tetraciclina y combinaciones de estos.
37. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 34, en donde el segundo antibiótico es administrado oralmente, parenteralmente, intravenosamente o tópicamente, para administrar de 1-10 mg/kg por día a un adulto.
38. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde dicho método se realiza en uno a 60 días.

39. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la formulación farmacéutica es administrada de 2 a 4 veces al día.

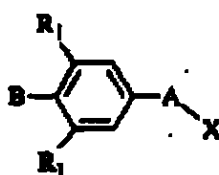
40. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la infección de pie diabético se manifiesta por drenaje o descarga purulenta o no purulenta, eritema, fluactancia, calor o calentamiento localizado, dolor o sensibilidad al tacto, un área inflamada, enrojecida, hinchada, indurada o sensible sobre el pie por debajo de la piel rota o no rota, y que puede estar en conjunción con una fiebre.

41. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la infección es causada por *staphylococci*, *streptococci*, *enterococci*, o combinaciones de estos.

42. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 41, en donde la infección es causada por *staphylococci*.

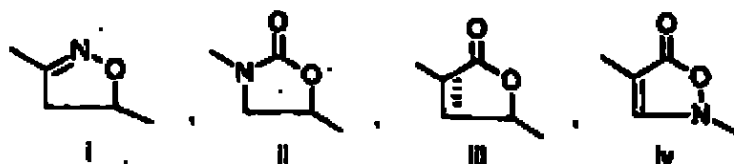
43. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la infección es causada por una cepa resistente de bacterias seleccionadas del grupo consistente de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *Enterococci* resistente a la vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* intermediario glicopéptido (GISA) y *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (VISA), y combinaciones de estos.

44. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde el compuesto es de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es una estructura i, ii, iii o iv



B es seleccionado de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueunilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, het y het sustituido, o

B y un R_1 juntos, con los átomos de carbono del fenilo a los cuales B y el R_1 están enlazados, forman un het, siendo el het un het opcionalmente sustituido.

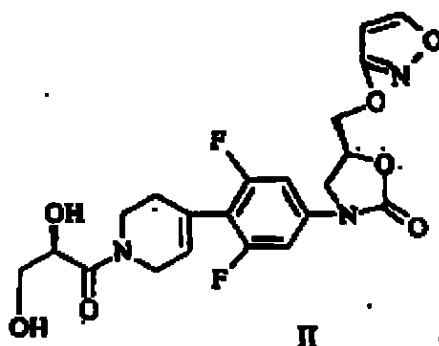
X es un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-R}_2$, $-\text{CH}_2\text{-R}_2$ y $-\text{CH}_2\text{-Y-R}_2$;

Y es O, S o $-\text{NH-}$;

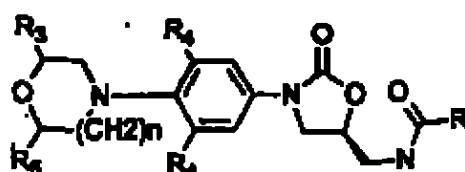
R_1 es seleccionado independientemente de H, alquilo, alcoxi, amino, NO_2 , CN, halo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido y amino sustituido; y

R_2 es seleccionado independientemente de H, $-\text{OH}$, amino, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, het, het sustituido, arilo y arilo sustituido.

45. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 44, en donde la oxazolidinona es de formula II:



46. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la oxazolidinona es de la formula:



o es una sal farmacológicamente aceptable de este, en donde:

n es 0, 1 o 2;

R es seleccionado del grupo consistente de:

hidrógeno;

alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de F, Cl, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , aciloxi C_1-C_8 o $-CH_2$ -fenilo;

cicloalquilo C_3-C_6 ;

amino;

alquilamino C_1-C_8 ;

dialquilamino C_1-C_8 ; o

alcoxi C_1-C_8 ;

R^3 en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, CH_3 , CN, CO_2H , CO_2R y $(CH_2)_mR^6$, en donde m es 1 o 2;

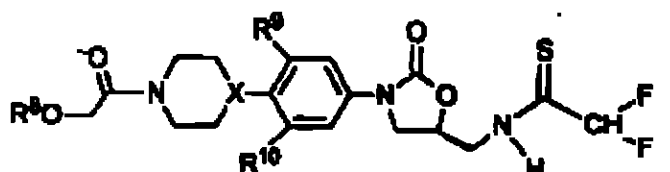
R^4 en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, F y Cl;

R^5 es H;

R^6 es seleccionado del grupo consistente de H, OH, OR, OCOR, NH_2 , NHCOR y $N(R^7)$; y

R^7 en cada ocurrencia es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, p-toluensulfonilo y alquilo C_1-C_4 , opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de Cl, F, OH, alcoxi C_1-C_8 , amino, alquilamino C_1-C_8 y dialquilamino C_1-C_8 .

47. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 25, en donde la oxazolidinona es de la fórmula:



o es una sal farmacológicamente aceptable de este, en donde:

X es N o CH;

R^9 y R^{10} son independientemente H o F; y

R^8 es H, bencilo o $-C(=O)$ alquilo C_{1-4} .

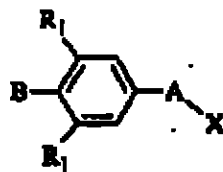
48. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 47, en donde el compuesto de oxazolidinona es 2,2-difluoro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-glicolilpiperazin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidinil-5-il)metil)etanotioamida.

49. El método para tratar una infección de pie diabético según la reivindicación 46, en donde el compuesto de oxazolidinona es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.

50. El uso de una composición que comprende una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de oxazolidinona para la

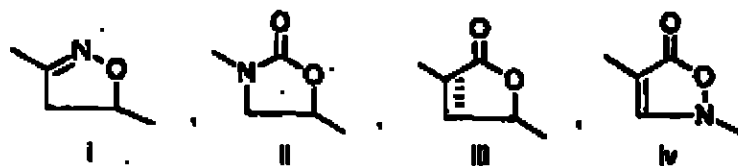
fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una infección de pie diabético.

51. El uso de una composición según la reivindicación 50, en donde el compuesto es de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es una estructura i, ii, iii o iv



B es seleccionado de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, het y het sustituido, o

B y un R₁ juntos, con los átomos de carbono del fenilo a los cuales B y el R₁ están enlazados, forman un het, siendo el het un het opcionalmente sustituido.

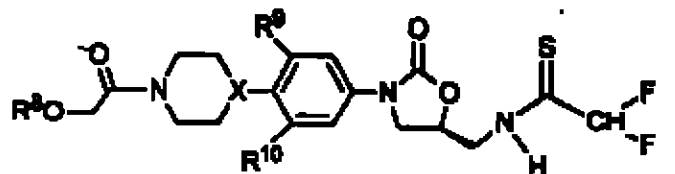
X es un grupo seleccionado de -CH₂-NH-C(O)-R₂, -CH₂-R₂ y -CH₂-Y-R₂;

Y es O, S o -NH-;

R₁ es seleccionado independientemente de H, alquilo, alcoxi, amino, NO₂, CN, halo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido y amino sustituido; y

R_2 es seleccionado independientemente de H, -OH, amino, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, het, het sustituido, arilo y arilo sustituido.

52. El uso de una composición según la reivindicación 50, en donde el compuesto de oxazolidinona es de la fórmula:



o es una sal farmacíticamente aceptable de este, en donde:

X es N o CH;

R^9 y R^{10} son independientemente H o F; y

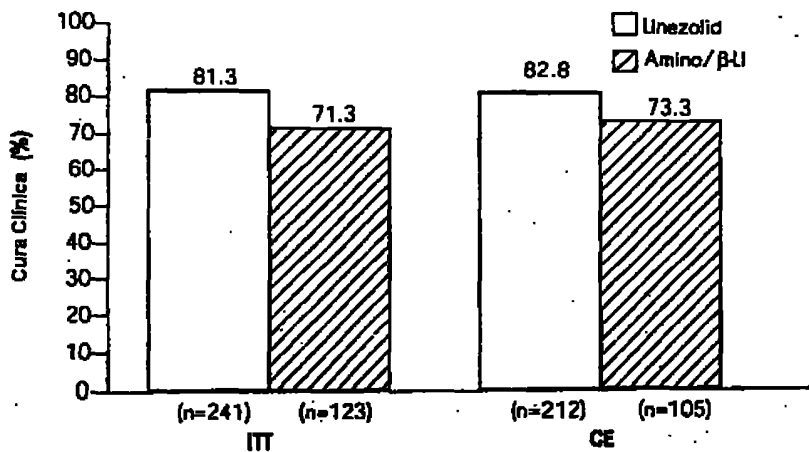
R^8 es H, bencilo o $-C(=O)$ alquilo C_{1-4} .

53. El uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 50 donde la composición no contiene ampicilina.

54. El uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 50 donde la composición no contiene un segundo antibiótico.

FIGURA 1

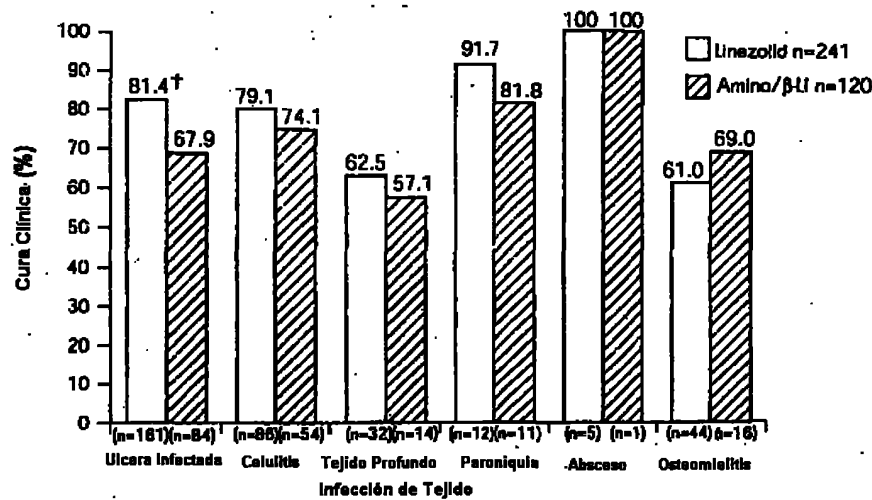
Velocidades de cura clínica totales en la prueba de cura de dos poblaciones



ITT = población de intento-de-tratar (pacientes que recibieron ≥ 1 dosis de medicación de estudio); CE = población evaluable clínicamente (Pacientes ITT que recibieron $\geq 80\%$ de medicación de estudio prescrita y antibióticos no efectivos de no estudio, durante el estudio, con apropiado seguimiento); amino/ β -LI = aminopenicilinas/inhibidores de β -lactamasa.

FIGURA 2

Resultado Clínico mediante diagnóstico del tipo Infección primaria en la prueba de cura de la población de Intento para tratar



amino/β-LI = aminopenicilinas/inhibidores de β-lactamasa.

+ Significativamente diferentes.

18

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

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

10874

REFERENCIA:	Radicación N°	04-108783
	Solicitud internacional	PCT/US03/08882
	Fecha inicio fase nacional	2004-10-29
	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 copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
2-6 NOV. 2004
202063

2020
Bogotá D C

Doctor(a) A
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
PHARMACIA UPJOHN

11137

REFERENCIA:	Radicación N°	04-108783
	Solicitud internacional	PCT US03/08882
	Fecha inicio fase nacional	2004-10-29
	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, mediante oficio No **10874** notificado por fijación en lista de fecha **26 de noviembre de 2004**, requirió al doctor(a) **ALICIA LLOREDA RICAURTE** para que complementara la solicitud de acuerdo con las normas citadas.

Sin embargo el mencionado requerimiento no cumplió con los presupuestos establecidos en el artículo 39 de la Decisión 486, es decir no se indicó al solicitante el plazo en el cual se debía presentar la respuesta al mismo, por lo que es procedente revocar en su totalidad el oficio No **10874** de fecha **26 de noviembre de 2004** y en su lugar efectuar un nuevo requerimiento en los siguientes términos:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, **03 DIC. 2004**
202063