



Industria y Comercio

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

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-100510

54. TÍTULO

COMPUESTOS CRISTALINOS DE N-FORMIL HIDROXILAMINA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/401

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

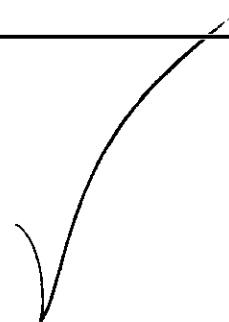
BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

OCTubre. 4- 2005



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

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**
 Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4002 Basilea,
 Suiza
 Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza
 Lugar de Constitución : Suiza
 Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532
 E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
 Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
 Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**
 Dirección:
 Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (88)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/003478 Fecha 01 de abril de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/087133 A1 Fecha 14 de octubre de 2004

6 **TÍTULO (64) COMPUESTOS CRISTALINOS DE N-FORMIL HIDROXILAMINA**

7 **Clasificación Internacional (61)** A61K 31/401

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

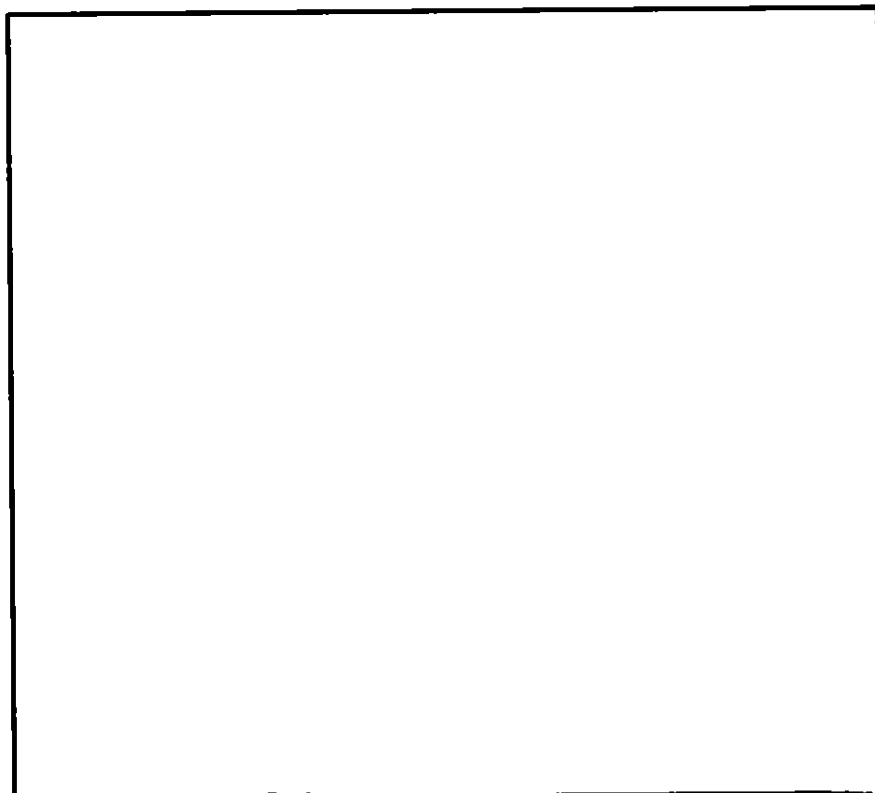
(32) Fecha
02 de abril de 2003

(31) Número de Solicitud
60/458.726

9 **Comprobante de pago No.** 05 - 72.104 **Fecha** 16 de septiembre de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros * Opinión escrita. " Notificación de un cambio".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Calificación : 05100510 0000000
Fecha (PAB) : 2005-10-04 15:39:25 Folios: 00
Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NÚM1 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 72,104
FECHA : SEPTIEMBRE 16 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAB	Vr. PABO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	42211858	16/09/2005	4,204,000.00



***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	443,000.

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

ANEXOS

INVENTORES

1.)

MÜLLER, Martin

(Delsbergerallee 48, CH-4053 Basilea, Suiza);

2.)

LIU, Hui

(2 Blue Ridge Avenue, Green Brook, New Jersey 08812, Estados Unidos de América);



3.)

BAJWA, Joginder, Singh

(50 Linwood Avenue, Elmwood Park, New Jersey 07407, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada **“COMPUESTOS
CRISTALINOS DE N-FORMIL
HIDROXILAMINA”**.

Clase: A61K 31/401


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

Se describen ciertos compuestos de N-formil hidroxilamina, tales como N-[1-oxo-2-alkil-3-(N-hidroxiformamido)-propil]-
5 (carbonilamino-aril o -heteroaril)-azaciclo_{4,7}alcanos o tiazaciclo_{4,7}alcanos o imidazaciclo_{4,7}alcanos, que son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas. También se describen sales cristalinas de dichos compuestos de la fórmula (I), en donde M es un metal mono-
o di-valente; a es $\frac{1}{2}$ o 1.

10

15

20

25

COMPUESTOS CRISTALINOS DE N-FORMIL HIDROXILAMINA**DESCRIPCION DE LA INVENCION**

5 Esta invención está dirigida a compuestos cristalinos de N-formil hidroxilamina, a los usos de estos compuestos en varias aplicaciones médicas, incluyendo el tratamiento de trastornos dispuestos a tratamiento a través de inhibidores de peptidil desformilasa (PDF), tal como el tratamiento de infecciones
10 bacterianas, y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos cristalinos.

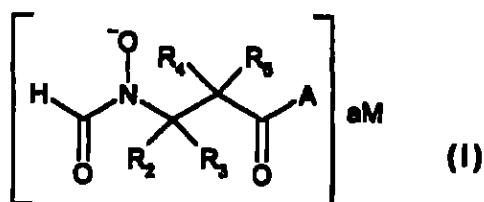
La PDF es una metalopeptidasa encontrada en organismos procarióticos, tales como bacterias. La síntesis de proteína en organismos procarióticos comienza con N-formil metionina (fMet).
15 Después de la iniciación de la síntesis de proteína, el grupo formilo es removido a través de la enzima PDF; esta actividad es esencial para la madurez de las proteínas. Se ha mostrado con la PDF es requerida para el crecimiento bacteriano, ver, Chang y otros, J. Bacteriol., Vol. 171, pág. 4071-4072 (1989); Meinnel y otros, J.
20 Bacteriol., Vol. 176, No. 23, pág. 7387-7390 (1994); y Mazel y otros, EMBO J., Vol. 13, No. 4, pág. 914-923 (1994). Ya que la síntesis de proteína en los organismos eucarióticos no depende de fMet para la iniciación, los agentes que inhibirán la PDF son candidatos atractivos para el desarrollo de nuevos fármacos anti-microbianos y
25 anti-bacterianos.

La solicitud copendiente serie No. 10/171,708, presentada el 14 de junio del 2002 (incorporada aquí por referencia en su totalidad), equivalente de PCT publicada como WO 02/102790 A1, describe nuevos compuestos de N-formil hidroxilamina que inhiben la PDF y, por lo tanto, son útiles como agentes antibacterianos. Además, la solicitud de PCT WO 99/39704 describe otros derivados de N-formil hidroxilamina que son agentes antibacterianos en virtud de sus capacidades inhibitoras de PDF. Los compuestos descritos en estas solicitudes de patentes son amorfos, es decir, no son cristalinos.

Para la formulación de composiciones de fármaco, es importante que la sustancia de fármaco esté en una forma que pueda ser manejada y procesada en forma conveniente. La estabilidad química (vida de almacenamiento) y la pureza son también consideraciones importantes para sustancias de fármaco, tales como antibióticos. Los materiales amorfos pueden presentar problemas importantes a este respecto. Por ejemplo, las sustancias de fármaco amorfas típicamente son difíciles de formular, proporcionan una solubilidad no confiable, y por lo regular se encuentra que son químicamente inestables e impuros. Como es evidente para algún experto en la técnica, las formas cristalinas de dichas sustancias de fármaco pueden resolver o mitigar tales problemas. De esta manera, podría ser altamente deseable tener formas cristalinas de los agentes bacterianos descritos en WO 02/102790 y WO 99/39704.

Los procedimientos y ejemplos descritos en WO 02/102790 y WO 99/29704 enseñan la formación de formas amorfas ahí descritos.

Actualmente se ha descubierto que se pueden obtener sales cristalinas de dicho compuesto. De esta manera, la presente invención está dirigida a sales cristalinas de los compuestos descritos en WO 02/102790 y WO 99/39704, por ejemplo, para una sal cristalina de la fórmula (I):



10

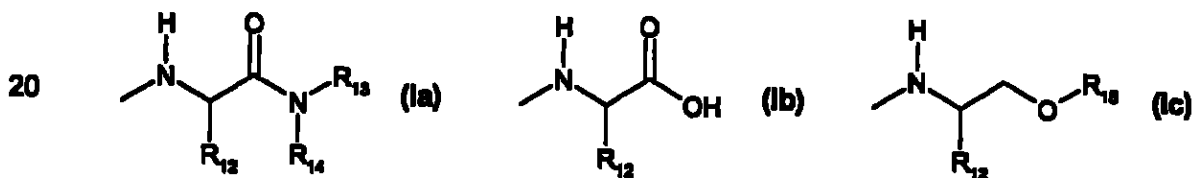
en donde:

M es un metal mono- o di-valente;

a es ½ o 1;

cada uno de R₂, R₃, R₄ y R₅, independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, o (R₂ o R₃) y (R₄ o R₅), colectivamente forman un cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono:

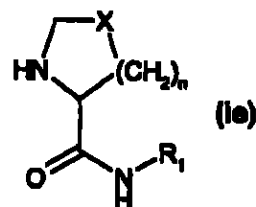
A es uno de la fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie):



20



25



en donde:

R_{12} es la cadena lateral de un alfa-aminoácido natural o no natural;

R_{13} y R_{14} , independientemente, representan hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, aril(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), e heterocíclico o heterocíclico(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R_{15} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo acilo;

X es $-CH_2-$, $-S-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OR)-$, $-CH(SH)-$, $-CH(SR)-$, $-CF_2-$, $-C=N(OR)-$, o $-CH(F)-$, en donde R es alquilo;

R_1 es arilo o heteroarilo; y

n es 0-3, siempre que cuando n sea 0, X es $-CH_2-$.

Los compuestos de la invención están en la forma de sales cristalinas sólidas. Preferiblemente, las sales cristalinas son sales de metal, de preferencia metales divalentes, aunque para algunos compuestos es posible formar sólidos cristalinos utilizando contraiones monovalentes, tales como Na. El contraion preferiblemente es Mg, Ca o Zn.

Los compuestos de la invención típicamente en la forma de un hidrato o un solvato/hidrato mezclados. Típicamente, la sal cristalina de la invención contiene de aproximadamente 2 a 8 aguas de hidratación, más típicamente de aproximadamente 2 a 6 aguas de hidratación, y aún más típicamente de 2 a 4 aguas de hidratación. Las sales particularmente preferidas de la invención son los

tetrahidratos. De esta manera, la sal cristalina de la invención típicamente comprende más de 2% de agua, más típicamente de aproximadamente 4 a 12% de agua, y aún más típicamente alrededor de 8 a 9% de agua. Los solvatos pueden ser uno o más solventes
5 orgánicos, tales como alcoholes alquílicos inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol o mezclas de los mismos.

La presente invención también está dirigida a un procedimiento para preparar las sales cristalinas de la invención. El procedimiento de la invención comprende la disolución de la forma que no es sal,
10 amorfa del compuesto de la fórmula (I) en un solvente adecuado, poner en contacto el compuesto disuelto con una base y con una sal metálica, bajo condiciones adecuadas para formar la sal cristalina deseada de la fórmula (I). La base puede ser agregada primero, la sal metálica primero, o ambos pueden ser agregados
15 simultáneamente. La base preferiblemente está en la forma de una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino, tal como KOH o NaOH. La cantidad de base es suficiente para obtener un pH de aproximadamente 8 a aproximadamente 11, de preferencia de aproximadamente 8.5 a aproximadamente 9.5. La sal de metal puede
20 ser inorgánica u orgánica; sin embargo, debe ser soluble en, es decir, disociarse en el medio de reacción. La sal metálica de preferencia es una sal de un catión divalente, por ejemplo, Mg, Ca o Zn. El anión de la sal metálica puede ser, por ejemplo, cloro, sulfato, acetato, 2-etilhexanoato, y similares. Al poner en contacto una forma
25 no de sal del compuesto de la fórmula (I) con el hidróxido de metal

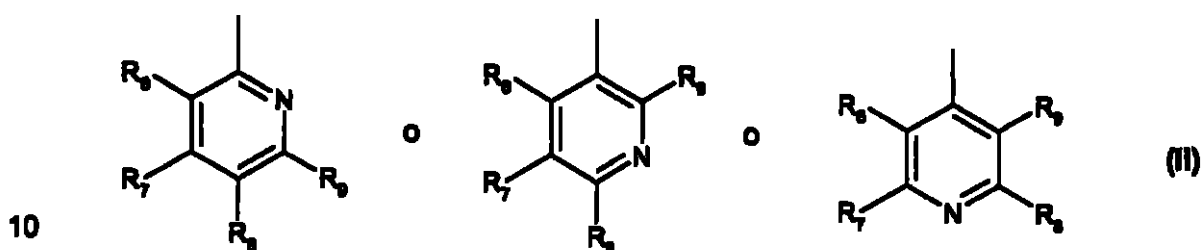
alcalino, se forma una sal del compuesto de la fórmula (I) (primera sal) con el contraion (catión) siendo el metal del hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, Na o K. El catión de la sal metálica después desplaza el metal de la primera sal para formar la sal cristalina de la invención (segunda sal). El solvente adecuado de preferencia es agua, pero también puede ser uno o más solventes orgánicos, tales como alcoholes alquílicos inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol o mezclas de los mismos. La temperatura de este procedimiento se conoce que sea crítica y puede variar de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C, de preferencia de aproximadamente 30°C a aproximadamente 50°C. El tiempo de reacción típicamente es de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas, de preferencia alrededor de 3 a 4 horas. Típicamente, el procedimiento se realiza bajo agitación. La sal cristalina después puede ser aislada, secada y/o purificada a través de técnicas convencionales conocidas en el campo, por ejemplo, filtración, recristalización, secado bajo vacío, y similares. Es posible preparar la sal metálica monovalente cristalina de algunos de los compuestos de la fórmula (I). Para preparar una sal metálica monovalente, por ejemplo, la sal de sodio, la forma que no es de sal del compuesto de la fórmula (I) se disuelve en un solvente adecuado, de preferencia agua o un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, opcionalmente incluyendo agua, y el compuesto disuelto se pone en contacto con un hidróxido de metal monovalente, por ejemplo, NaOH o KOH, bajo condiciones adecuadas para la formación

14
12

a la sal metálica monovalente, por ejemplo, la sal de sodio. Las sales así formadas estarán en solución y deben ser manipuladas para hacer la sal cristalina de la invención, por ejemplo, el solvente puede ser removido, por ejemplo, a través de destilación al vacío, o se puede agregar un anti-solvente para hacer que la sal cristalina deseada de la invención se precipite. Dichos anti-solventes deben ser miscibles con el solvente en uso, pero el compuesto será sustancialmente insoluble en el anti-solvente. Ejemplos típicos de anti-solventes incluyen acetona y alcoholes alquílicos inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol, y similares. Preferiblemente, el hidróxido de metal monovalente está en una solución acuosa. Otras condiciones son iguales o similares a aquellas descritas en el párrafo precedente.

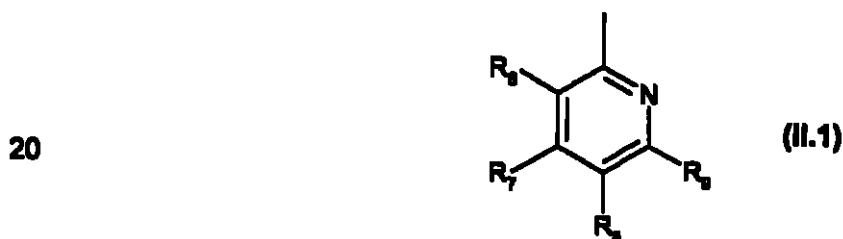
Las sales cristalinas de la invención pueden ser analizadas a través del grupo de técnicas de difracción de polvo de rayos X estándares, conocidas en el campo. Algunos compuestos preferidos de la invención son en donde el patrón de difracción de polvo de rayos X comprende picos cristalinos con ángulos 2θ (radiación Cu- K_α) por lo menos 5 de las siguientes posiciones (de preferencia al menos 6, preferiblemente al menos 7, de preferencia al menos 8, muy preferiblemente al menos 9, preferiblemente al menos 10 y muy preferiblemente 11): 6.8 ± 0.1 , 13.7 ± 0.1 , 12.2 ± 0.1 , 14.5 ± 0.1 , 15.2 ± 0.1 , 18.1 ± 0.1 , 20.6 ± 0.1 , 22.0 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 , 24.5 ± 0.1 y 30.9 ± 0.1 . Típicamente, el análisis se realiza a una humedad relativa del 50%.

De preferencia, la presente invención proporciona sales cristalinas de N-[1-oxo-2-alkil-3-(N-hidroxiformamido)-propil]-(carbonilamino-aril o -heteroaril)-azaciclo₄-alcano o tiazaciclo₄-alcanos o imidazaciclo₄-alcanos. En una modalidad, A es de la fórmula (Ie) y R₁ es un heteroarilo de la fórmula (II):



en donde cada uno de R₆, R₇, R₈ y R₉, independientemente, es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, SCN, halógeno, ciano, nitro, tioalcoxi, fenilo, heteroalquilarilo, alquilsulfonilo, o formilo.

En otra modalidad, A es de la fórmula (Ie) y R₁ preferiblemente es un heteroarilo de la fórmula (II.1):



en donde R₆, R₇, R₈ y R₉ son como se definieron anteriormente para la fórmula (II), por ejemplo,

25 en donde:

16
A

- 5
- a) R_6 es nitro, alquilo, alquilo sustituido, fenilo, hidroxilo, formilo, heteroalquilarilo, alcoxi, acilo o aciloxi, preferiblemente alquilo, es especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxi, en especial alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono; y
- R_7 , R_8 y R_9 son hidrógeno; o
- 10
- b) R_6 , R_8 y R_9 son hidrógeno; y
- R_7 es alquilo, alquilo sustituido, fenilo, halógeno, alcoxi o ciano, preferiblemente alquilo, en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; alquilo sustituido, en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono sustituido, tal como $-CF_3$; o alcoxi, en especial alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono; o
- 15
- c) R_6 , R_7 , R_8 son hidrógeno; y
- R_9 es alquilo, alquilo sustituido, halógeno, nitro, ciano, tioalcoxi, aciloxi, fenilo, alquilsulfonilo o carboxialquilo, de preferencia alquilo, en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; alquilo sustituido, en especial $-CF_3$; halógeno o carboxialquilo; o
- 20
- d) R_6 , R_7 , R_8 son hidrógeno; y
- R_9 es alquilo, halógeno o hidroxilo; o
- e) R_7 y R_8 son hidrógeno; y
- cada uno de R_6 y R_9 , independientemente, es halógeno, alquilo, alquilo sustituido, fenilo o ciano; o
- 25
- f) cada uno de R_7 y R_8 es alquilo o alquilo sustituido;
- R_6 y R_9 son hidrógeno; o

17
16

- g) R_6 y R_8 son hidrógeno;
 R_7 es alquilo o alquilo sustituido; y
 R_9 es nitro; o
- 5 h) R_6 y R_8 son hidrógeno;
 R_9 es ciano; y
 R_7 es alcoxi; o
- i) R_7 y R_8 son hidrógeno;
 R_6 es alquilo, alquilo sustituido, alcoxi o SCN; y
 R_9 es alquilo o alquilo sustituido; o
- 10 j) R_6 y R_7 son hidrógeno;
 R_8 es nitro o halógeno; y
 R_9 es alquilo o alquilo sustituido; o
- k) R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son hidrógeno; o
- l) R_6 y R_7 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos,
15 forman un grupo fenilo, de preferencia sustituido con
hidroxilo; y
 R_8 y R_9 son hidrógeno; o
- m) R_6 y R_7 son hidrógeno; y
 R_8 y R_9 , junto con los átomos de carbono a los cuales están
20 unidos, forman un grupo fenilo; o
- n) n es 0; o
- o) n es 0; y
cada uno de R_6 , R_7 , R_8 y R_9 , independientemente, es
hidrógeno, alquilo o halógeno, y más particularmente, R_6 ,
25 R_7 , R_8 y R_9 son hidrógeno; o

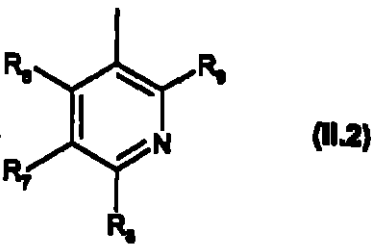
18
16

- p) n es 0;
 R_6 , R_8 y R_9 son hidrógeno; o
 R_7 es alquilo; o
- q) n es 0;
 R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno; y
 R_9 es alquilo o halógeno.

5

En otra modalidad, A es de la fórmula (Ie) y R_1 es de la fórmula (II.2):

10

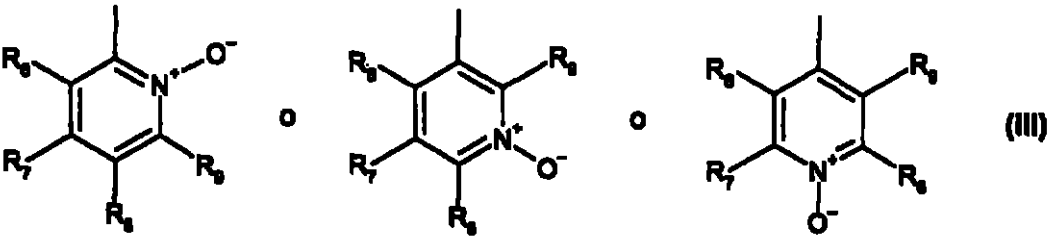


en donde R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se definieron anteriormente para la fórmula (II), en particular, R_7 y R_8 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un grupo fenilo, y R_6 y R_9 son hidrógeno.

15

En otra modalidad más, A es de la fórmula (Ie) y R_1 es de la fórmula (III):

20



25

en donde:

- 10

R₁ es de la fórmula (III.1):



En otra modalidad, R₁ es un fenilo no sustituido o el fenilo está sustituido con alcoxi, por ejemplo, metoxi o ariloxi, por ejemplo, fenoxi.

En otra modalidad, R_1 es de la fórmula (IV):



en donde cada uno de R_{10} y R_{11} , independientemente, es hidrógeno o halógeno. En particular, R_{10} y R_{11} ambos son ya sea hidrógeno o ambos halógeno.

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos que se utilizan en la especificación tienen los siguientes significados.

El término "cadena lateral de un alfa-aminoácido natural o no natural" es el grupo R^x en un aminoácido de la fórmula $NH_2-CH(R^x)-COOH$. Ejemplos de cadenas laterales de alfa-aminoácidos incluyen aquellos de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, histidina, 5-hidroxilisina, 4-hidroxiprolina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, alfa-aminoácido adípico, ácido alfa-amino-n-butírico, 3,4-dihidroxifenilalanina, homoserina, alfa-metilserina, ornitina, ácido piperídico, y tiroxina. En las cadenas laterales de alfa-aminoácido que contienen sustituyentes funcionales, por ejemplo, grupos amino, carboxilo, hidroxilo, mercapto, guanidilo, imidazolilo o indolilo como en arginina, lisina, ácido glutámico, ácido aspártico, triptófano, histidina, serina, treonina, tirosina y cisteína, dichos sustituyentes funcionales opcionalmente pueden ser protegidos.

El término "cicloalcano" o "cicloalquilo" contiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "azaciclo₄₋₇alcano" contiene un átomo heterogéneo en el anillo, el cual es un nitrógeno. Este contiene de 4-7 y en

21/10

especial 4 o 5 átomos en el anillo, incluyendo los átomos heterogéneos.

El término "tiazaciclo₄₋₇alcano" contiene 2 átomos heterogéneos en el anillo, los cuales son nitrógeno y azufre. Contiene 4-7 y, en especial, 5 átomos en el anillo, incluyendo átomos heterogéneos.

El término "imidazaciclo₄₋₇alcano" contiene 2 átomos heterogéneos en el anillo, los cuales ambos son nitrógeno, contiene de 4-7 y en especial 5 átomos en el anillo, incluyendo los átomos heterogéneos.

El término "grupo alifático" se refiere a grupos alifáticos saturados o insaturados, tales como alquilo, alquenilo o alquinilo, cicloalquilo o alquilo sustituido incluyendo grupos cíclicos y de cadena recta y cadena ramificada que tienen de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo" o "alq", cualquiera que ocurra, es un grupo alifático saturado de cadena recta o ramificada de 1-10 átomos de carbono o un cicloalquilo de 3-10 átomos de carbono, muy preferiblemente, los grupos alquilo son alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en particular alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de "alquilo" o "alq" incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo o n-heptilo, ciclopropilo y en especial n-butilo.

El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1-3 sustituyentes incluyendo, pero no limitándose a, sustituyentes tales como halógeno, alcoxi inferior, hidroxil, mercapto, carboxil,

cicloalquilo, arilo, heteroarilo y similares. Ejemplos de grupos alquilo sustituido incluyen, pero no se limitan a, $-CF_3$, $-CF_2-CF_3$, hidroximetilo, 1- o 2-hidroxietilo, metoximetilo, 1- o 2-etoxietilo, carboximetilo, 1- o 2-carboxietilo, y similares.

5 El término "arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6-14 átomos de carbono que tiene un anillo individual incluyendo, pero no limitándose a grupos tales como fenilo, o anillos condensados múltiples incluyen, pero no se limitan a grupos tales como naftilo o antrilo; y en especial es fenilo.

10 El término "heteroarilo" o "HetAr" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico de 4 a 7 miembros o un biciclo que está compuesto de un heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y un anillo benceno fusionado. El heteroarilo tiene por lo menos un átomo heterogéneo, de preferencia 1 o 2 átomos
15 heterogéneos que incluye, pero no se limitan a átomos heterogéneos tales como N, O y S, dentro del anillo. Un grupo heteroarilo preferido es piridinilo, pirimidinilo o benzodioxalanilo.

El arilo o heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido por uno o más substituyentes que incluyen, pero no se limitan a
20 alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, particularmente de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, hidroxil, alcoxi, acilo, aciloxi, SCN, halógeno, ciano, nitro, tioalcoxi, fenilo, heteroalquilarilo, alquilsulfonilo y formilo.

El término "heterocíclico" incluyen "heteroarilo" como se definió
25 anteriormente, y en particular significa un anillo heterocíclico

aromático o no aromático de 5-7 miembros que contiene uno o más átomos heterogéneos seleccionados de S, N y O, y opcionalmente fusionado con un anillo de benceno, incluyendo, por ejemplo, grupos pirrolilo, furilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, bencimidazolilo, maleimido, succinimido, ftalamido y 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo.

El término "carbonilamina", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo -NHC(O)- , en donde la porción amino del grupo está enlazada al arilo/heteroarilo y la porción carbonilo del grupo está enlazada al azaciclo₄₋₇ alcano, tiazaciclo₄₋₇ alcano o imidazaciclo₄₋₇ alcano.

El término "heteroalquilo" se refiere a alquilo de 1 a 10 átomos de carbono saturado o insaturado como se definió anteriormente, y en especial heteroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, que contiene uno o más átomos heterogéneos como parte de la cadenas principales, ramificadas o cíclicas en el grupo. Los átomos heterogéneos independiente se pueden seleccionar del grupo que consiste de -NR- , en donde R es hidrógeno o alquilo, -S- , -O- y -P- , preferiblemente, -NR- , en donde R es hidrógeno o alquilo y/u -O- . Los grupos heteroalquilo pueden estar unidos al resto de la molécula ya sea en un átomo heterogéneo (si una valencia está disponible) o en un átomo de carbono. Ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, pero no se limitan a grupos tales como -O-CH_3 , $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-S-CH}_3$ y $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$.

El grupo heteroalquilo puede ser substituido o no substituido con uno o más substituyentes, de preferencia 1-3 substituyentes incluyendo, pero no limitándose a, alquilo, halógeno, alcoxi, hidroxilo, mercapto, carboxi y en especial fenilo. El (los) átomo(s) heterogéneo(s), así como los átomos de carbono del grupo, pueden ser substituidos. El átomo heterogéneo o átomos heterogéneos también pueden estar en forma oxidada.

El término "alcoxi", como se utiliza aquí, se refiere a un alquilo de 1 a 10 átomos de carbono enlazado a un átomo de oxígeno o, de preferencial alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, muy preferiblemente alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a grupos tales como metoxi, etoxi, n-butoxi, ter-butoxi y aliloxi.

El término "acilo" como se utiliza aquí, se refiere al grupo $-(O)CR$, en donde R es alquilo, en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono tal como metilo. Ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, propanoilo y butanoilo.

El término "aciloxi" como se utiliza aquí, se refiere al grupo $-OC(O)R$, en donde R es hidrógeno, alquilo, en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo o etilo, o fenilo o alquilo substituido como se definió anteriormente.

El término "alcoxycarbonilo", como se utiliza aquí, se refiere al grupo $-COOR$, en donde R es alquilo, especialmente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono tal como metilo etilo.

El término "halógeno" o "halo", como se utiliza aquí, se refiere

26
23

a cloro, bromo, flúor, yodo y en especial flúor.

El término "tioalcoxi" como se utiliza aquí, significa un grupo $-SR$, en donde R es un alquilo como se define anteriormente, por ejemplo, metilitio, etiltio, propiltio, butiltio, y similares.

5 El término "heteroalquilarilo" como se utiliza aquí, se refiere a un grupo heteroalquilo, por ejemplo, $-O-CH_2-$ substituido con un grupo arilo, en especial fenilo. El mismo grupo fenilo también puede ser substituido con uno o más substituyentes, tales como halógeno, especialmente fluoro y cloro, y alcoxi tal como metoxi.

10 El término "alquilsulfonilo" como se utiliza aquí, representa un grupo $-SO_2R$, en donde R es alquilo, especialmente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilsulfonilo.

"Grupo protector" se refiere a un grupo químico que exhibe las siguientes características:

- 15 1) reacciona selectivamente con la funcionalidad deseada en un buen rendimiento para dar un substrato protegido que es estable a las regiones proyectadas para las cuales se desea una protección;
- 2) es selectivamente removible del substrato protegido para
20 producir la funcionalidad deseada; y
- 3) es removible en un buen rendimiento a través de reactivos compatibles con los otros grupos funcionales presentes o generados en dichas reacciones proyectadas.

Ejemplos de grupos protectores adecuados se pueden encontrar
25 en Greene y otros, "Protective Groups in Organic Sintesis", 2o.

26
24

edición, John Wiley Sons, Inc., NY (1991). Los grupos protectores aminopreferidos incluyen, pero no se limitan a bencilloxycarbonilo (CBz), t-butilloxycarbonilo (Boc), t-butildimetilsilo (TBDMS), 9-fluorenilmetil-oxycarbonilo (Fmoc) o grupos protectores fotolábiles
5 adecuados, tales como 6-nitroverantriloxi carbonilo (Nvoc), nitropiperonilo, pirenilmetoxycarbonilo, nitrobencilo, dimetildimetoxibencilo, 5-bromo-7-nitroindolinilo, y similares. Los grupos protectores con hidroxil preferidos incluyen, Fmoc, TBDMS, grupos protectores fotolábiles, tales como éter nitroveratrilo
10 oximetílico (Nvom), éter metoximetílico (Mom) y éter metoxietoximetílico (Mem). Los grupos protectores particularmente preferidos incluyen 4-nitrofenetiloxyloxycarbonilo (NPEOC) y 4-nitrofenetiloxyloximetiloxyloxycarbonilo (NPEOM).

Se apreciará que los compuestos de la fórmula (I) pueden
15 existir en la forma de isómeros ópticos, racematos o diaestereoisómeros. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), en donde R_2 y R_3 son diferentes residuos; o en donde R_4 y R_5 son diferentes residuos es asimétrico y pueden tener la configuración R- o S-. Se debe entender que la presente invención abarca todos los
20 enantiómeros y sus mezclas. Se aplican consideraciones similares con relación a los materiales de partida que exhiben los átomos de carbono asimétricos como se mencionó.

En los compuestos de la fórmula (I) los siguientes significados son preferidos individualmente o en cualquier sub-combinación:

25 1. A es de la fórmula (Ie).

27/5
25

2. R₁ es un heteroarilo de la fórmula (II.1),
en donde:

- 5 R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno; y
R₉ es metil o trifluorometilo; o
R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno; y
R₉ es fluoro; o
R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno; y
R₉ es etilo o metoxi; o
10 R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno; y
R₉ es hidroxi; o
R₇ y R₈ son hidrógeno;
R₆ es metoxi; y
R₉ es metilo; o

R₁ es un heteroarilo de la fórmula (III.1)

15 en donde:

- R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno; y
R₉ es fluoro o trifluorometilo; o
R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno; y R₉ es etilo; preferiblemente,

R₁ es heteroarilo de la fórmula (II.1),

20 en donde:

- R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno; y
R₉ es etilo o un heteroarilo de la fórmula (III.1),

en donde:

- 25 R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno; y
R₉ es fluoro.

3. X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OR})-$, $-\text{CF}_2-$ o $-\text{CH}(\text{F})-$, preferiblemente, X es $-\text{CH}_2-$;
4. R_2 , R_3 , R_4 son hidrógeno;
5. R_5 es alquilo, preferiblemente, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como n-butilo;
6. n es 1.

Los compuestos descritos aquí de la fórmula (I), los cuales se utilizan para preparar sales cristalinas de la invención pueden ser preparados a través de los procedimientos descritos en WO 02/102790 A1 y WO 99/39704.

Los compuestos de sal cristalinos de la presente invención son, por lo tanto, útiles para el tratamiento y/o prevención de trastornos infecciosos causados por una variedad de organismos bacterianos o procarióticos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bacterias aeróbicas y anaeróbicas Gram positivas y Gram negativas incluyendo Staphylococci, por ejemplo, S. Aureus y S. Epidermidis; Enterococci, por ejemplo, E. Faecalis y E. faecium; Streptococci, por ejemplo, S. Pneumoniae; Haemophilus, por ejemplo, H. Influenza; moraxella, por ejemplo, M. Catarrhalis; y Escherichia, por ejemplo, E. coli. Otros ejemplos incluyen Mycobacteria, por ejemplo, M. Tuberculosis; y parásitos, por ejemplo, Chlamydia y Rickettsiae; y Micoplasma, por ejemplo, M. Pneumoniae; y Pseudomonas, por ejemplo, P. Aeruginosa; H. Pylori; y parásitos, por ejemplo, Plasmodium falciparum.

Como se utiliza aquí, un "trastorno infeccioso" es cualquier

22

trastorno caracterizado por la presencia de una infección microbiana, tal como la presencia de bacterias. Dichos trastornos infecciosos incluyen, por ejemplo infecciones del sistema nervioso central; infecciones del oído externo; infecciones del oído medio, tales como
5 otitis media aguda; infecciones de los senos craneales; infecciones de los ojos; infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los dientes, encías y mucosa; infecciones del tracto respiratorio superior; infecciones del tracto respiratorio inferior; infecciones genitourinarias; infecciones gastrointestinales; infecciones
10 ginecológicas; septicemia; infecciones de huesos y articulaciones; infecciones de la piel y de la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras; profilaxis antibacteriana de cirugía; profilaxis antibacteriana en pacientes inmunodepresivos, tales como pacientes que reciben quimioterapia de cáncer, o pacientes con
15 trasplante de órgano y enfermedades crónicas causadas por organismos infecciosos, por ejemplo, arteriosclerosis.

Los compuestos de sal cristalinas de la invención se pueden utilizar para tratar un sujeto para tratar, prevenir y/o reducir la severidad de una infección. Los sujetos incluyen animales, plantas,
20 productos sanguíneos, cultivos y superficies, tales como aquellos de equipo médico o de investigación, tales como vidrios, agujas, equipo quirúrgico y tubería, y objetos destinados para implante temporal o permanente en un organismo. Los animales preferidos incluyen mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, gatos, perros, vacas, ovejas,
25 cerdos, caballos, primates, tales como monos rhesus, chimpancés,

30
22

gorilas y muy preferiblemente seres humanos. El tratamiento de un sujeto incluye, pero no se limita a, prevenir, reducir y/o eliminar los síntomas clínicos causados por una infección de un sujeto a través de un organismo; prevenir, reducir y/o eliminar una infección de un sujeto a través de un microorganismo; o prevenir, reducir y/o eliminar la contaminación de un sujeto a través de un microorganismo. El microorganismo involucrado de preferencia es un procariote, muy preferiblemente una bacteria.

Para los usos anteriores, la dosis requerida, por supuesto, variará dependiendo del modo de administración, la condición particular que va a ser tratada y el efecto deseado. Las composiciones pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 99% en peso, de preferencia de aproximadamente 10-60 en peso del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden dosis unitarias, cada unidad contendrá, por ejemplo, alrededor de 1-1000 mg, por ejemplo, 1-500 mg del ingrediente activo. La dosis como se emplee para tratamiento para un ser humano adulto variará, por ejemplo, de aproximadamente 1-3000 mg/día por ejemplo, 1500 mg/día dependiendo de la ruta y frecuencia de administración. Dicha dosis corresponde aproximadamente 0.015-50 mg/kg/día. Convenientemente, la dosis es de, por ejemplo, aproximadamente 5-20 mg/kg/día. Las formas de dosis unitarias adecuadas para administración oral comprenden aproximadamente 0.25-1500 mg de ingrediente activo.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra manera indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la especificación y reivindicaciones incluye tanto uno o más de uno de estos vehículos.

Los compuestos de sal cristalinos de la invención pueden ser administrados a través de cualquier ruta o vía convencional, por ejemplo, local o sistémicamente, por ejemplo, oral, tópica, parenteral, subdérmicamente o a través de inhalación o se puede utilizar para el tratamiento de una infección bacterias en un sujeto, tales como animales, preferiblemente mamíferos y muy preferiblemente seres humanos.

Los compuestos de sal cristalinos de la invención pueden ser formulados para administrarse en cualquier forma conveniente para usarse en medicina humana o veterinaria, a través de analogía con otros antibióticos. Dichos métodos son conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA) y no se describen aquí con detalle.

Las composiciones pueden estar en cualquier forma conocida en la técnica incluyendo, pero limitándose a, tabletas, cápsulas, obleas, fusiones rápidas (sin obleas), polvos, gránulos, trociscos, cremas o preparaciones líquidas, tales como soluciones o

72
28

suspensiones parenterales orales o estériles. Los compuestos también pueden ser administrados en formulaciones de liposoma, micelar o microemulsión. Los compuestos también pueden ser administrados como profármacos, en donde el profármaco
5 administrado experimenta la biotransformación en el mamífero tratado a una forma que es biológicamente activa.

Las formulaciones típicas de la presente invención pueden ser presentadas, por ejemplo, como ungüentos, cremas o lociones
10 soluciones, salvados, emulsiones, parches ungüentos para los ojos y gotas para ojos u oídos, vendajes impregnados, parches transdérmicos, aspersiones y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados, tales como conservadores, solventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en ungüentos y cremas.

15 Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles, tales como bases de crema o ungüentos y etanol o alcohol oleico para lociones. Dichos vehículos pueden estar presentes, por ejemplo, de aproximadamente 1% hasta aproximadamente 99% de la formulación. Por ejemplo, pueden formar
20 hasta aproximadamente un 80% de la formulación.

Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden estar en una forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes de aglutinación, por
ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o
25 polivinilpirrolidona; llenadores, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón

13/10

de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes formadores de tabletas, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, glicol polietilénico sílice; agentes de desintegración, por ejemplo, almidón de papa; o agentes humectantes aceptables, tales como laurilsulfato de sodio. Las tabletas pueden ser cubiertas de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica estándar.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsificantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos, los cuales pueden incluir aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos tales como glicerina, glicol propilénico o alcohol etílico; conservadores, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes saborizantes o de color convencionales.

Para administración parenteral, las formas de dosis unitarias fluidas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo estéril, se prefiere agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración utilizada, puede ser ya sea suspendido o disuelto en

34
3

el vehículo u otro solvente adecuado. Para preparar las soluciones, el compuesto puede ser disuelto en agua para inyección filtrarse en forma esterilizada antes de llenarse a un frasco adecuado o ampolla y sellar. Ventajosamente, los agente tales como un conservador
5 anestésico local y agentes reguladores de pH, pueden ser disueltos en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición puede ser congelada después de introducirse en el frasco y el agua ser removida bajo vacío. El polvo liofilizado seco después es sellado en el frasco y se puede suministrar un frasco anexo de agua para
10 inyección para reconstituir el líquido antes de uso. Las suspensiones parenterales se preparan substancialmente de la misma forma, excepto que el compuesto es suspendido en el vehículo en lugar de ser disuelto, y la esterilización no puede ser lograda a través de filtración. El compuesto puede ser esterilizado a través de
15 exposición a óxido de etileno antes de suspender en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un agente tensoactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención además
20 proporciona:

1.1 Un método para tratar y/o prevenir un trastorno infeccioso en un sujeto, tal como un ser humano u otro animal, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de sal cristalino de la invención, por ejemplo, de la fórmula (I), o un
25 profármaco del mismo.

1.2 Un método para Inhibir PDF en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad inhibidora efectiva de PDF de un compuesto de sal cristalino de la invención, por ejemplo, de la fórmula (I), o un profármaco del mismo.

5 1.3 Una composición farmacéutica, por ejemplo, para utilizarse en cualquiera de los métodos, como en 1.1 o en 1.2 anterior, que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo, una sal cristalina de la fórmula (I), en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 1.4 Un compuesto de la invención, por ejemplo, una sal cristalina de la fórmula (I), o un profármaco de la misma para usarse como un farmacéutico o en la preparación de una composición farmacéutica para utilizarse en cualquier método indicado de acuerdo con 1.1 o 1.2 anterior.

15 "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

(1) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto, por ejemplo, un mamífero, que pueda quedar expuesto a o predispuesto a la enfermedad pero no aún no experimenta o presenta síntomas de
20 la enfermedad;

(2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o

(3) mitigar la enfermedad, es decir, ocasionar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

25 Una "cantidad Inhibidora efectiva de PDF" representa la

36
25

cantidad de un compuesto o un profármaco del mismo, que cuando se administra a un sujeto para tratar un trastorno infeccioso sensible a la inhibición de PDF o para inhibir PDF, es suficiente para inhibir PDF. La "cantidad inhibidora efectiva de PDF" variará dependiendo
5 del compuesto, su sal o su profármaco, empleados, el microorganismo que se está inhibiendo en el sujeto, la edad, peso, sexo, condición médica, especie, trastorno y su severidad, del sujeto que será tratado y la ruta de administración, pero sin embargo puede ser determinada fácilmente por algún experto en la técnica.

10 Los compuestos de la invención, por ejemplo, las sales cristalinas de la fórmula (I), o un profármaco de los mismos, pueden ser administrados solos o en combinación con otro agente terapéutico. Ejemplos de tales agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, otros agentes antibacterianos tales como β -lactamas,
15 por ejemplo, penicilinas; sefalosporinas; carbapenemas; estólicas; quinolonas, por ejemplo, fluoroquinolonas; macrólidos, por ejemplo, claritromicina, azitromicina o bancomicina; rifamicinas; monobactamas; isoniazid; ilcosamidas; mupirocin; sulfonamidas; fenicoles, fosfomicina; glicopéptidos; tetracicinas; estreptograminas;
20 cloramfenicol; y oxazolidinona, agentes antinflamatorios, por ejemplo, corticoesteroides o NSAID, analgésicos, por ejemplo, analgésicos narcóticos o no opioicos.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un aspecto más:

25 1.5 Un método como se definió anteriormente que comprende

la co-administración, por ejemplo, concomitantemente o en
secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un
compuesto de la invención, por ejemplo, una sal cristalina de la
fórmula (I), o un profármaco de la misma, y un segundo agente
5 terapéutico.

1.6 Una combinación terapéutica, por ejemplo, un equipo que
comprende:

- a) un compuesto de la invención, por ejemplo una sal
cristalina de la fórmula (I) o un profármaco del mismo; y
- 10 b) por lo menos un segundo agente terapéutico.

El componente a) y el componente b) pueden ser utilizados
concomitantemente o en secuencia. El equipo puede comprender
instrucciones para su administración.

Lo siguiente son formulaciones farmacéuticas representativas
15 que contienen un compuesto de la fórmula (I)

Formulación de Tabletas

Se mezclaron los siguientes ingredientes en forma íntima y se
comprimieron a tabletas marcadas individuales:

20

Cantidad por Ingrediente	Tableta (mg)
Compuestos de esta invención	400
Almidón de maíz	50
Croscarmelosa de sodio	25
25 Lactosa	120

78
36

Estearato de magnesio 5

Formulación de Cápsula

Se mezclaron los siguientes ingredientes en forma íntima y se
5 cargaron a una cápsula de gelatina de coraza dura.

Cantidad por Ingrediente		Cápsula de Ingrediente
		(mg)
	Compuesto de esta invención	200
10	Lactosa, secada por aspersión	148
	Estearato de magnesio	2

Formulación en Suspensión

Se mezclaron los siguientes ingredientes para formar una
15 suspensión para administración oral.

Ingrediente		Cantidad
	Compuesto de esta invención	1.0 g
	Acido fumárico	0.5 g
20	Cloruro de sodio	2.0 g
	Metil paraben	0.15 g
	Propil paraben	0.05 g
	Azúcar granulada	25.0 g
	Sorbito (70% de solución)	13.00 g
25	Veegum K (Vanderbilt (Co.))	1.0 g

3A
B

Saborizante	0.035 g ml
Colorantes	0.5 mg
Agua destilada	c.s. a 100 ml

5 Formulación Inyectable

Se mezclaron los siguientes ingredientes para formar una formulación inyectable:

	Ingrediente	Cantidad
10	Compuesto de esta invención	0.2-20 mg
	Solución reguladora de pH de acetato de sodio, 0.4 M	20 ml
	HCl (1 N) o NaOH (1 N)	c.s. para pH adecuado
	Agua (destilada, estéril)	c.s. a 20 ml

15 Formulación de Supositorio

Se preparó un supositorio con un peso total de 2.5 g mezclando el compuesto de la invención con Witepsol® H-5 (triglicéridos de ácido graso vegetal saturado; Riches-Nelson, Inc., NY) y tuvo la siguiente composición:

20

Compuesto de la Invención	500 mg
Witepsol®	2000 mg

Lo anterior ha sido descrito con algún detalle a través de ilustración ejemplo, para propósitos de claridad y entendimiento.

25 Será obvio para algún experto en la técnica que se pueden hacer

cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones
anexas. Por lo tanto, se debe entender que la descripción anterior
está destinada a ser ilustrativa o no restrictiva. El alcance de la
invención, por lo tanto, debe ser determinado no con referencia a la
5 descripción anterior, sino más bien debe ser determinado con
referencia a las siguientes reivindicaciones, junto con el completo
alcance de equivalentes a las cuales están intituladas dichas
reivindicaciones.

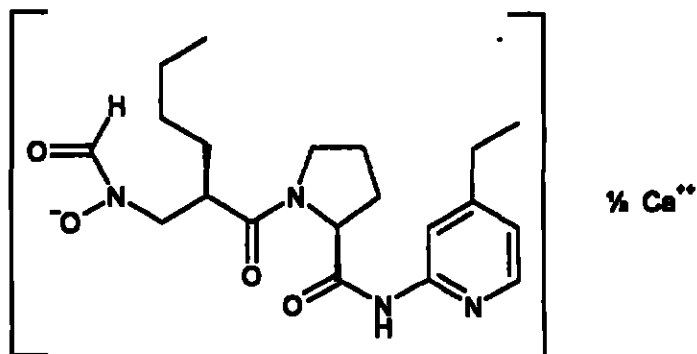
Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones
10 citadas en esta solicitud se incorporan aquí por referencia en su
totalidad para todos los propósitos al mismo grado como si cada
patente individual, solicitud de patente o publicación individualmente
fuera denotada.

15

EJEMPLO 1

Preparación de la sal cristalina de calcio de (4-etil-piridin-2-il)-amida
de ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-
S-carboxílico

20



39

Una mezcla de 30 mg de (4-etil-piridin-2-Il)-amida de ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico en 0.3 ml de etanol absoluto y 0.5 ml de agua se agitó a temperatura ambiente ("RT"). A esto se agregaron 12.6 µl de 6 M de hidróxido de sodio acuoso seguido por 18.9 µl de 2 M de una solución de cloruro de calcio acuoso. La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y el sólido resultante se aisló a través de filtración y se secó a 20°C bajo vacío. Se determinó la cristalinidad a través de cristalografía de difracción de polvo de rayos X.

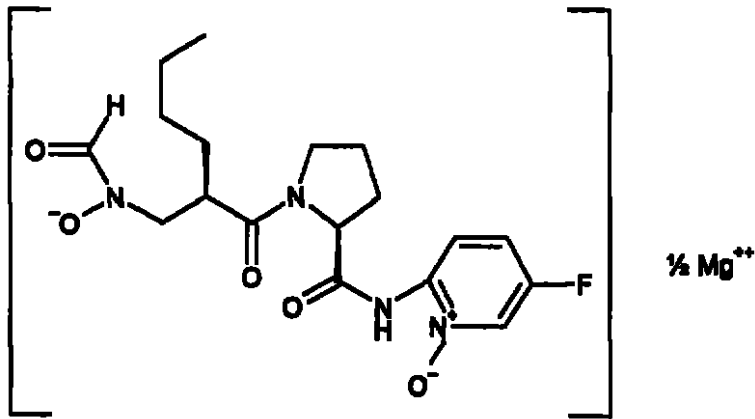
10

EJEMPLO 2

Preparación de la sal de magnesio cristalina de (5-fluoro-1-oxi-piridin-2-Il)-amida de ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico.

15

20



25

Una mezcla de 30 mg de (5-fluoro-1-oxi-piridin-2-Il)-amida de

4/2
20

ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanol}-pirrolidin-2-S-carboxílico amorfo en 0.8 ml de agua se agitó durante 10 minutos a 20°C para efectuar la solución. A esto se le agregaron 15.1 µl de 5 M de hidróxido de sodio acuoso y la solución se agitó durante 5 minutos. Secuencialmente se agregaron 18.9 µl de 2 M de una solución de cloruro de magnesio acuoso. La mezcla se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente y el sólido resultante se aisló a través de filtración y se secó a 40°C bajo vacío. La cristalinidad se determinó a través de cristalografía de difracción de polvo de rayos X.

Un patrón de difracción de polvo de rayos X típico (radiación de Cu K_α) para el compuesto del ejemplo 2 a 50% de humedad relativa es como sigue:

15	2-Teta (Grado)	D (Ångström*)	CPS	Intensidad relativa
	6.8475	11.6562	2707.63	100
	12.7025	6.2926	454.9	16.8
	13.0337	6.1333	342.82	12.66
	13.675	5.847	1764.03	65.15
	14.195	5.6339	417.33	15.41
	14.535	5.5028	719.98	26.59
	16.225	5.2547	394.27	14.56
	15.48	5.1687	177.5	6.56
20	18.1175	4.4212	2229.28	82.33
	19.7744	4.054	193.18	7.13
	20.5837	3.8962	1550	57.25
	21.9169	3.6619	424.53	15.68
	22.4031	3.5834	425.17	15.7
	23.54	3.4126	212.5	7.85
	23.72	3.387	186.92	6.9
	24.2887	3.3089	302.38	11.17
	24.4858	3.2853	404.03	14.92
	25.0058	3.2155	300.9	11.11
25	25.925	3.1033	343.42	12.68
	28.32	2.7505	283.67	10.48

43
A1

30.8019	2.6212	413.8	15.28
32.5206	2.4861	253.8	9.37

* 1 Angström = 10^{-10} m

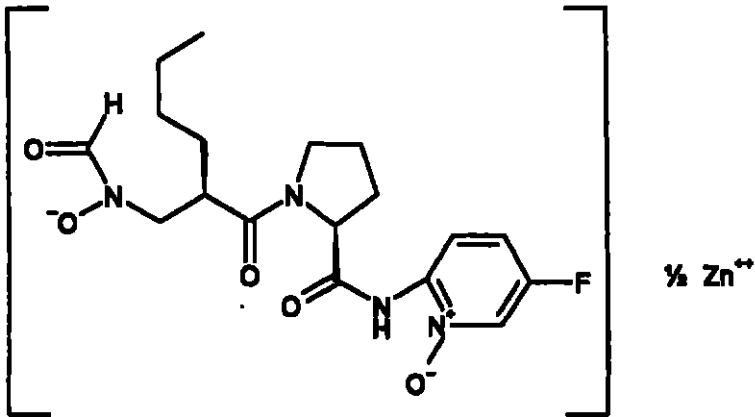
5

EJEMPLO 3

Preparación de la sal de zinc cristalina de (5-fluoro-1-oxi-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-S-carboxílico.

10

15



Una mezcla de 30 g de (5-fluoro-1-oxi-piridin-2-il)-amida de
 20 ácido 1-(2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-S-
 carboxílico amorfo en 0.6 ml de agua se agitó durante 10 minutos a
 20°C para efectuar la solución. A esto se le agregaron 15.1 µl de 5 M
 de hidróxido de sodio acuoso y la solución resultante se agitó
 durante 5 minutos. Subsecuentemente, se agregaron 99.6 µl de 0.38
 25 M de una solución de sulfato de zinc acuosa. La mezcla se agitó
 durante 10 minutos a temperatura ambiente y el sólido resultante se

4/2
A

aisló a través de filtración y se secó a 40°C bajo vacío durante 15 horas. La cristalinidad se determinó a través de cristalografía de difracción de polvo de rayos X.

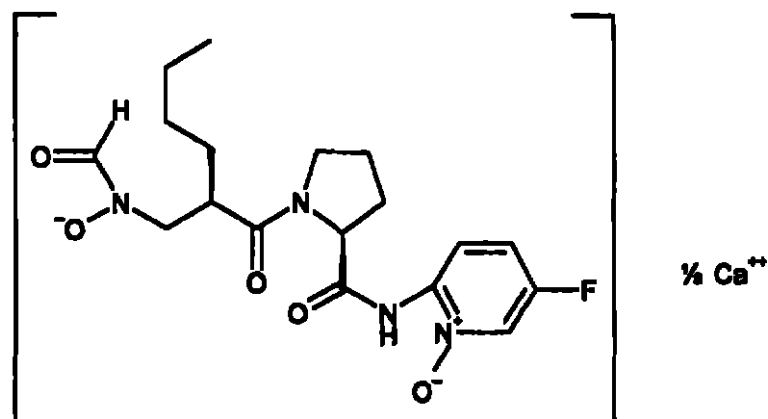
5

EJEMPLO 4

Preparación de la sal de calcio cristalina de (5-fluoro-1-oxi-piridin-2-il)-amida de ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico.

10

15



Una mezcla de 126.9 g de (5-fluoro-1-oxi-piridin-2-il)-amida de
20 ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-
carboxílico amorfo en 2.5 ml de agua se agitó durante 10 minutos a
20°C para efectuar la solución. A esto se le agregaron 0.064 ml de 5
M de hidróxido de sodio acuoso y la solución se agitó durante 5
minutos. Subsecuentemente, se removió una alícuota de 0.6 ml y se
25 trató con 0.056 ml de 0.68 M de una solución acuosa de cloruro de

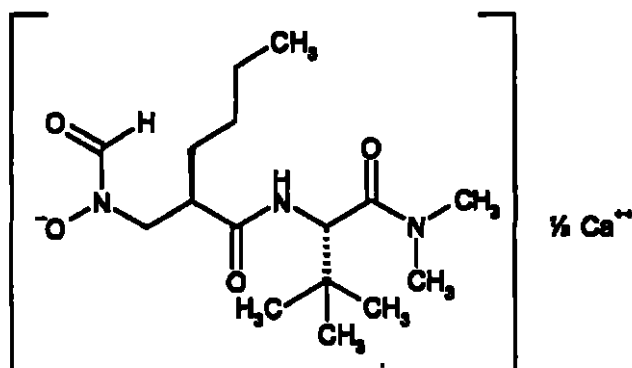
46
A3

calcio. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y el sólido resultante se aisló a través de filtración y se secó a 40°C durante 5 horas bajo vacío y después 3 días a temperatura ambiente bajo vacío. El material seco se dejó en contacto con el aire durante 5 varias horas antes del análisis. Se determinó la cristalinidad a través de cristalografía de difracción de polvo de rayos X.

EJEMPLO 5

- 10 Preparación de la sal cristalina de calcio de (1S-dimetilcarbamoil-2,2-dimetil-propil)-amida de ácido 2R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoico.

15



- 20 Una mezcla de 30 mg de (1S-dimetilcarbamoil-2,2-dimetil-propil)-amida de ácido 2R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoico amorfo en 0.6 ml de agua se agitó a temperatura ambiente. A esto se le agregaron 15.2 µl de 6 M de hidróxido de sodio acuoso seguido por 22.8 µl de 2 M de una solución de cloruro de calcio acuoso. La 25 mezcla se calentó a 40°C y después se agitó a 20°C durante 24

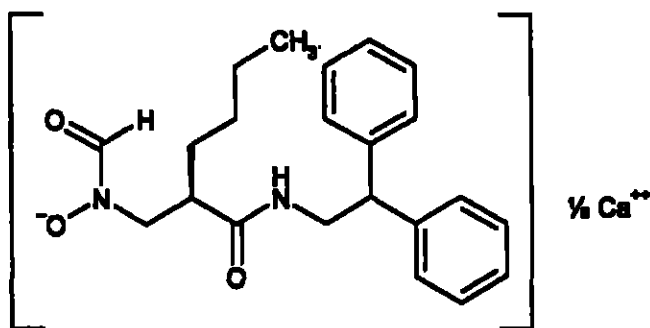
horas a temperatura ambiente. El sólido resultante se aisló a través de filtración y se secó a 20°C bajo vacío. Se determinó la cristalinidad a través de cristalografía de difracción de polvo de rayos X.

5

EJEMPLO 6

Preparación de la sal cristalina de calcio de N-(2,2-difeniletíl)-2-[(formilhidroxiamino)metil]-(2R)-hexanamida.

10



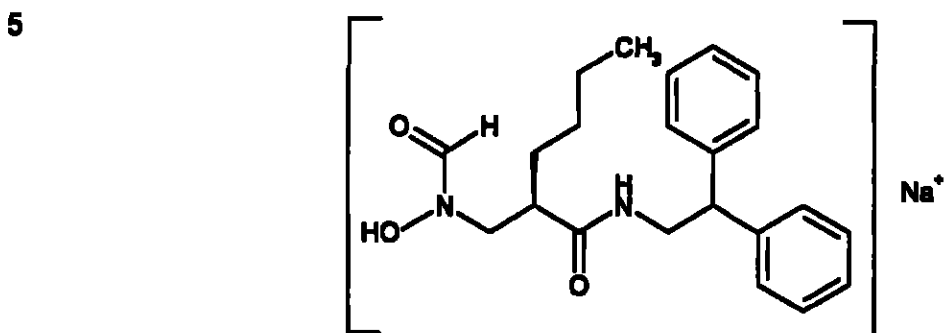
15

Una mezcla de 30 mg de N-(2,2-difeniletíl)-2-[(formilhidroxiamino)metil]-(2R)-hexanamida amorfa en 0.4 ml de etanol absoluto y 0.6 ml de agua se agitó a temperatura ambiente. A esto se le agregaron 13.6 µl de 6 M de hidróxido de calcio acuoso seguido por 20.4 µl de 2 M de una solución de cloruro de calcio acuosa. La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y el sólido resultante se aisló a través de filtración y se secó a 20°C bajo vacío. Se determinó la cristalinidad a través de cristalografía de difracción de polvo de rayos X.

25

EJEMPLO 7

**Preparación de la sal cristalina de sodio de N-(2,2-difeniletíl)-2-
[(formilhidroxiamino)metil]-(2R)-hexanamida**



Una mezcla de 30 mg de N-(2,2-difeniletíl)-2-
[[formilhidroxiamino)metil]-(2R)-hexanamida amorfa en 0.4 ml de
etanol absoluto y 0.6 ml de agua se agitó a temperatura ambiente. A
esto se le agregaron 13.6 µl de 6 M de una solución de hidróxido de
15 sodio acuosa. La mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora y después a
20°C durante 24 horas. El sólido resultante se aisló a través de
evaporación, el solvente a 20°C bajo vacío y se secó durante 18
horas. Se determinó la cristalinidad a través de cristalografía de
difracción de polvo de rayos X.

20

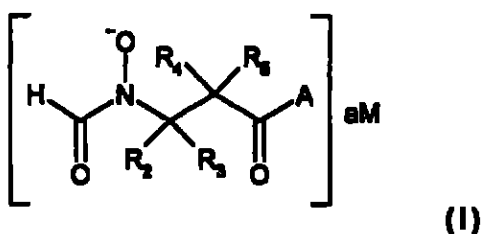
25

48
76

REIVINDICACIONES

1.- Una sal cristalina de la fórmula (I):

5



en donde:

10

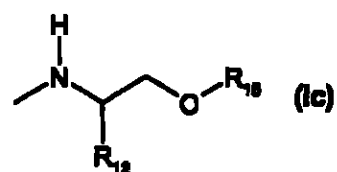
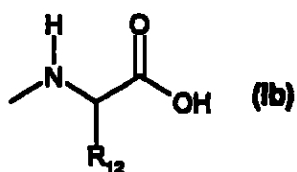
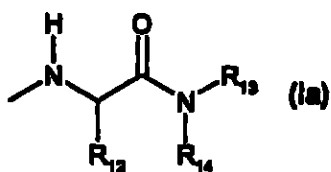
M es un metal mono- o di-valente;

a es $\frac{1}{2}$ o 1;

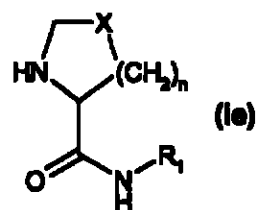
cada uno de R₂, R₃, R₄ y R₅, independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, o (R₂ o R₃) y (R₄ o R₅), colectivamente forman un cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono:

15

A es uno de la fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie):



20



25 en donde:

49
12

R_{12} es la cadena lateral de un alfa-aminoácido natural o no natural;

R_{13} y R_{14} , independientemente, representan hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, aril(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono), e heterocíclico o heterocíclico(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono);

R_{15} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo acilo;

X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OR})-$, $-\text{CH}(\text{SH})-$, $-\text{CH}(\text{SR})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}=\text{N}(\text{OR})-$, o $-\text{CH}(\text{F})-$, en donde R es alquilo;

R_1 es arilo o heteroarilo; y

n es 0-3, siempre que cuando n sea 0, X es $-\text{CH}_2-$.

2.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es de la fórmula (Ie).

3.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

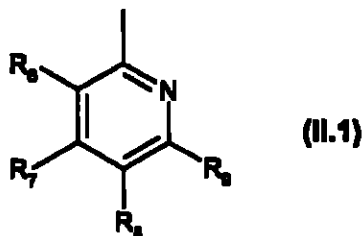
a es $\frac{1}{2}$; y

M es Ca, Zn o Mg.

4.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde:

A es de la fórmula (Ie); y

R_1 es un heteroarilo de la fórmula (II.1):



en donde:

- R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno; y
 R_9 es metil o trifluorometilo; o
 R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno; y
5 R_9 es fluoro; o
 R_6 , R_8 y R_9 son hidrógeno; y
 R_7 es etilo o metoxi; o
 R_7 , R_8 y R_9 son hidrógeno; y
 R_6 es hidroxi; o
10 R_7 y R_8 son hidrógeno;
 R_9 es metoxi; y
 R_9 es metilo.

5.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 4,

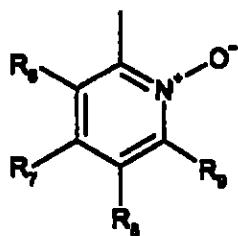
en donde:

- 15 R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno; y
 R_9 es etilo.

6.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 2 o 3,

en donde:

- A es de la fórmula (Ia); y
20 R_1 es de la fórmula (III.1):



(III.1)

- 25 en donde:

51
A

R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno; y
 R_9 es fluoro o trifluorometilo; o
 R_6 , R_8 y R_9 son hidrógeno; y
 R_7 es etilo.

5 7.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 6,
en donde:

R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno; y
 R_9 es fluoro.

10 8.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 7,
en donde:

a es $\frac{1}{2}$; y
 M es Ca, Zn o Mg.

9.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, que
contiene por lo menos 2% de agua.

15 10.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, la
cual contiene aproximadamente 8% de agua a aproximadamente 9%
de agua.

20 11.- La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde el patrón de difracción de polvo de rayos X comprende picos
cristalinos con ángulos 2-teta (radiación Cu- K_α) en por lo menos
cinco de las siguientes posiciones:

6.8 ± 0.1 , 13.7 ± 0.1 , 12.2 ± 0.1 , 14.5 ± 0.1 , 15.2 ± 0.1 , 18.1 ± 0.1 ,
 20.6 ± 0.1 , 22.0 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 , 24.5 ± 0.1 y 30.9 ± 0.1 .

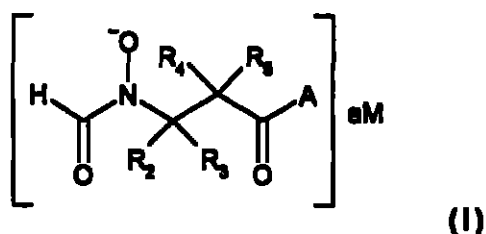
25 12.- Una sal de magnesio cristalina hidratada de (5-fluoro-1-
oxi-piridin-2-il)-amida de ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-

52
50

hexanoil)-pirrolidin-2-S-carboxílico, en particular una sal de tetrahidrato correspondiente.

13.- Un procedimiento para preparar una sal cristalina de la fórmula (I):

5



en donde:

10

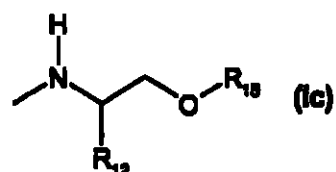
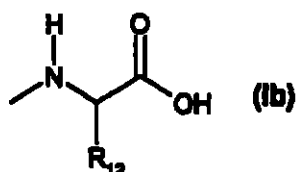
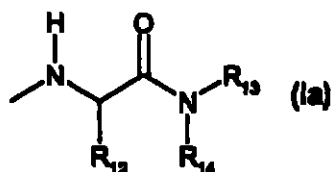
M es un metal mono- o di-valente;

a es $\frac{1}{2}$ o 1;

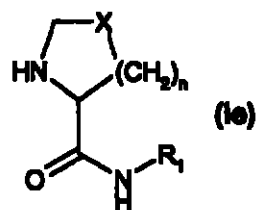
cada uno de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, o (R_2 o R_3) y (R_4 o R_5), colectivamente forman un cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono;

15

A es uno de la fórmula (la), (lb), (lc), (ld) o (le):



20



25 en donde:

53
5

R_{12} es la cadena lateral de un alfa-aminoácido natural o no natural;

R_{13} y R_{14} , Independientemente, representan hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente substituido, cicloalquilo, 5 arilo, aril(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono), e heterocíclico o heterocíclico(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R_{15} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo acilo;

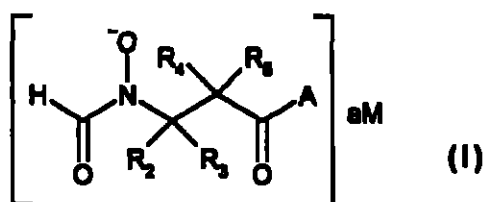
X es $-CH_2-$, $-S-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OR)-$, $-CH(SH)-$, $-CH(SR)-$, 10 $-CF_2-$, $-C=N(OR)-$, o $-CH(F)-$, en donde R es alquilo;

R_1 es arilo o heteroarilo; y

n es 0-3, siempre que cuando n sea 0, X es $-CH_2-$;

que comprende disolver la forma amorfa, que no es de sal del compuesto de la fórmula (I) en un solvente adecuado, poner en 15 contacto el compuesto disuelto con una base y con una sal metálica, bajo condiciones adecuadas para formar la sal cristalina deseada de la fórmula (I).

14.- Un método para tratar y/o prevenir un trastorno infeccioso en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad 20 efectiva de una sal cristalina de la fórmula (I):



25 en donde:

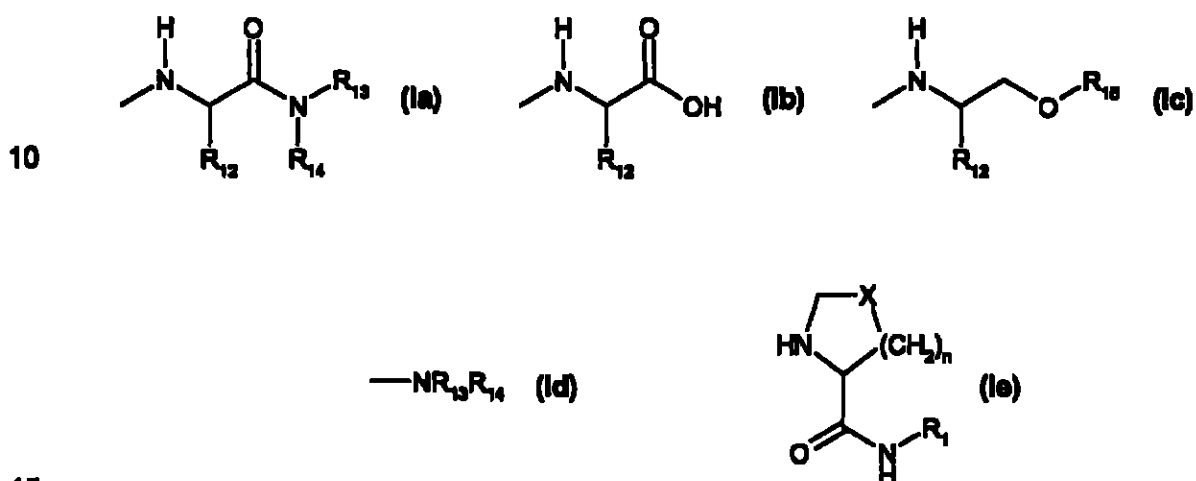
5/4
N
5

M es un metal mono- o di-valente;

a es $\frac{1}{2}$ o 1;

cada uno de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, o (R_2 o R_3) y (R_4 o R_5), colectivamente forman un cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono;

A es uno de la fórmula (la), (lb), (lc), (ld) o (le):



en donde:

R_{12} es la cadena lateral de un alfa-aminoácido natural o no natural;

R_{13} y R_{14} , independientemente, representan hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, aril(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono), e heterocíclico o heterocíclico(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono);

R_{15} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo acilo;

25 X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OR})-$, $-\text{CH}(\text{SH})-$, $-\text{CH}(\text{SR})-$,

55
53

-CF₂-, -C=N(OR)-, o -CH(F)-, en donde R es alquilo;

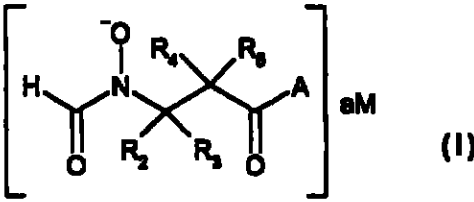
R₁ es arilo o heteroarilo; y

n es 0-3, siempre que cuando n sea 0, X es -CH₂-;

o un profármaco del mismo.

5 15.- El método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende la co-administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal cristalina de la fórmula (I), o un profármaco del mismo, y un segundo agente terapéutico.

16.- Una composición farmacéutica que comprende una forma
10 cristalina de la fórmula (I):



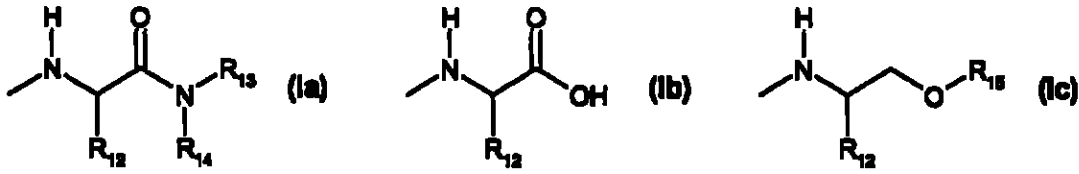
15 en donde:

M es un metal mono- o di-valente;

a es ½ o 1;

20 cada uno de R₂, R₃, R₄ y R₅, independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, o (R₂ o R₃) y (R₄ o R₅), colectivamente forman un cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono:

A es uno de la fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie):



36
57



5 en donde:

R₁₂ es la cadena lateral de un alfa-aminoácido natural o no natural;

R₁₃ y R₁₄, independientemente, representan hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, aril(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono), e heterocíclico o heterocíclico(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R₁₅ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo acilo;

X es -CH₂-, -S-, -CH(OH)-, -CH(OR)-, -CH(SH)-, -CH(SR)-, -CF₂-, -C=N(OR)-, o -CH(F)-, en donde R es alquilo;

R₁ es arilo o heteroarilo; y

n es 0-3, siempre que cuando n sea 0, X es -CH₂-;

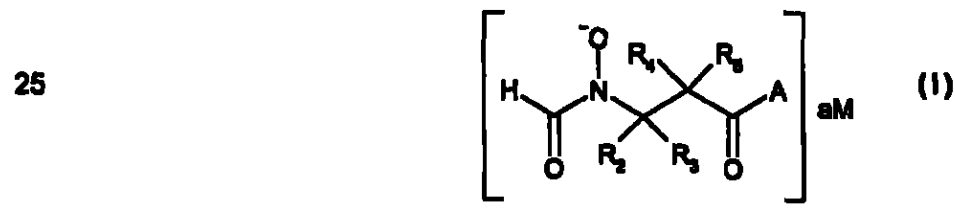
o un profármaco del mismo,

en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente

20 aceptable del mismo.

17.- Una composición de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende además un segundo agente terapéutico.

18.- El uso de una sal cristalina de la fórmula (I):



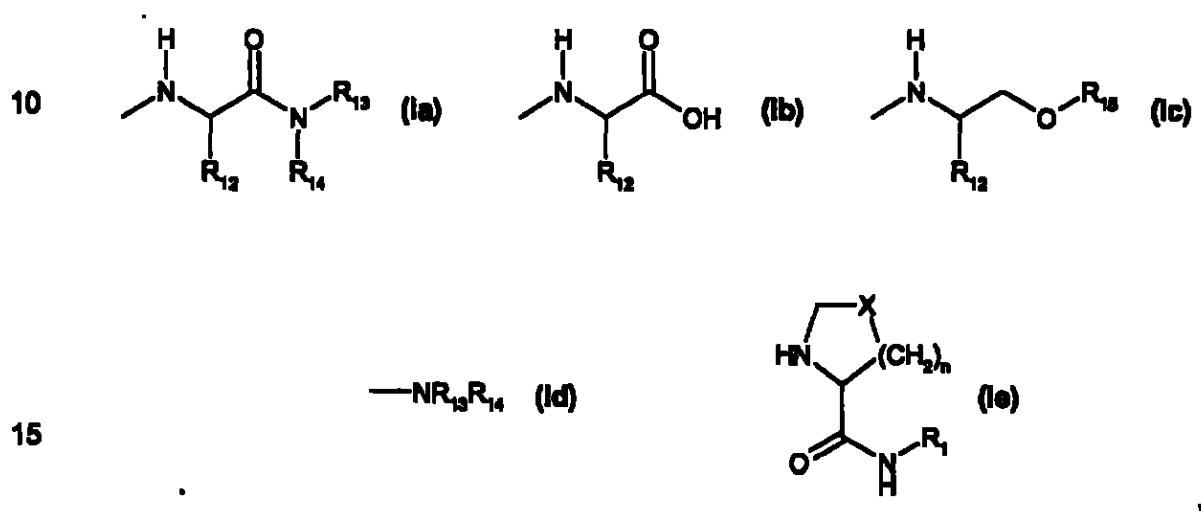
en donde:

M es un metal mono- o di-valente;

a es $\frac{1}{2}$ o 1;

cada uno de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, o (R_2 o R_3) y (R_4 o R_5), colectivamente forman un cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono:

A es uno de la fórmula (la), (lb), (lc), (ld) o (le):



en donde:

R_{12} es la cadena lateral de un alfa-aminoácido natural o no natural;

R_{13} y R_{14} , independientemente, representan hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, aril(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), e heterocíclico o heterocíclico(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R_{15} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo acilo;

5/56

51

X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OR})-$, $-\text{CH}(\text{SH})-$, $-\text{CH}(\text{SR})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}=\text{N}(\text{OR})-$, o $-\text{CH}(\text{F})-$, en donde R es alquilo;

R_1 es arilo o heteroarilo; y

n es 0-3, siempre que cuando n sea 0, X es $-\text{CH}_2-$;

5 o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un segundo agente terapéutico en la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir y trastorno infeccioso.

10

15

20

25

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No. **PCT/EP2004/003478**

International Filing Date **(01 04 2004)** **01 APR 2004**

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) **4-33149A/USN**

Box No. I TITLE OF INVENTION	
Crystalline N-Formyl Hydroxylamine Compounds	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11
	Facsimile No. +41 61 322 75 32
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)	
Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GRUBB, Philip Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11
	Facsimile No. +41 61 322 75 32
	Teleprinter No.
	Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> SLADE, Joel 14 Theresa Drive Flanders, NJ 07836 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> MÜLLER, Martin Mittlere Strasse 142 4056 Basel CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> LIU, Hui 2 Blue Ridge Avenue Green Brook, NJ 08812 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> BAJWA, Joginder Singh 180D Donor Avenue Elmwood Park, NJ 07407 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(f) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (Indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:
- (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
- (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
- (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor-applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
- (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
- (v) If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.
2. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(III) and 49bis.1(a) or (b)).
3. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

62
8

Box No. V DESIGNATIONS				
The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However, ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection <i>(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)</i>				
Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 2 April 2003 ✓ (02.04.03)	60/458726 ✓	US ✓		
item (2)				
item (3)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as: ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box * Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA / Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)				
Box No. VIII DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor			:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent			:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application			:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)			:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty			:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) In paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 5 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 25 claims : 8 abstract : 1 drawings : 1 Sub-total number of sheets : 39 sequence listing : 1 tables related thereto : 1 (for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below) Total number of sheets : 39 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: ☐ tables related thereto: (additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☐ original separate power of attorney : 1 3. ☐ original general power of attorney : 1 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.38671 + 48171 : 2 5. ☐ statement explaining lack of signature : 1 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) : 1 7. ☐ translation of international application into (language): 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 1 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column : 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : 11. ☐ other (specify):
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application: English
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request). In the name of the applicant, the representative <i>Philipp Grubb</i> 03.03.2004 GRUBB, Philipp AV 38671 + 48171		

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application:	01 APR 2004 (- 1 04. 04)	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
For International Bureau use only		
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:		

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) International Publication Date
14 October 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/087133 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/401,
C07D 401/12, A61K 31/4439, C07C 259/06, A61P 31/04

NJ 08812 (US), BA, JWA, Joginder, Singh [US/US]: 1801D
Donor Avenue, Elmwood Park, NJ 07407 (US).

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/003478 ✓

(74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 1 April 2004 (01.04.2004) ✓

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GE, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/459,736 2 April 2003 (02.04.2003) US ✓

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]: Brunner Strasse 59, 1230 Vienna (AT).

(71) Applicant (for US only): SLADE, Joel [US/US]: 14 Theresa Drive, Flanders, NJ 07836 (US).

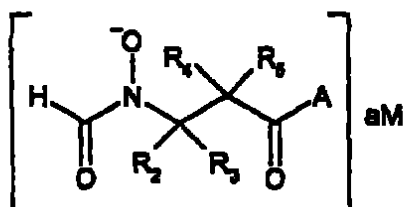
Published:
— with international search report

(72) Inventors: and

(73) Inventors/Applicants (for US only): MÜLLER, Martin [CH/CH]: Mintlere Strasse 142, CH-4056 Basel (CH), LIU, Hul [US/US]: 2 Blue Ridge Avenue, Green Brook.

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.

(54) Title: CRYSTALLINE N-FORMYL HYDROXYLAMINE COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: Certain N-formyl hydroxylamine compounds, such as N-[1-oxo-2-alkyl-3-(N-hydroxyformamido)-propyl]-(carbonylamino-aryl or -heteroaryl)-azacyclo₄₋₇alkanes or thiazacyclo₄₋₇alkanes or imidazacyclo₄₋₇alkanes are useful in the treatment of bacterial infections. Disclosed are crystalline salts of such compounds of formula (I), wherein M is a mono- or di-valent metal: a is $\frac{1}{2}$ or 1.

WO 2004/087133 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

/EP2004/003478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/401 C07D401/12 A61K31/4439 C07C259/06 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/39704 A (BRITISH BIOTECH PHARM ; DAVIES STEPHEN JOHN (GB); HUNTER MICHAEL GEORG) 12 August 1999 (1999-08-12) cited in the application page 7, line 1 - line 9; claim 1 page 23, line 1	1-18
X	WO 02/102790 A (NOVARTIS AG ; GARCIA ALVAREZ SALVADOR (US); JAIN RAKESH K (US); JACOBS) 27 December 2002 (2002-12-27) cited in the application page 3, line 22 - line 24; claim 1 page 10, line 29 - line 32 page 59, line 27 - line 30	1-18
A	US 3 282 986 A (KACZKA EDWARD A) 1 November 1966 (1966-11-01) the whole document	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 June 2004

Date of mailing of the international search report

28/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 spo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

EP2004/003478

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9939704	A	12-08-1999	AT 266394 T	15-05-2004
			AU 749699 B2	04-07-2002
			AU 2529299 A	23-08-1999
			BR 9907689 A	14-11-2000
			CA 2320476 A1	12-08-1999
			CN 1298299 T	06-06-2001
			EP 1052984 A1	22-11-2000
			GB 2349884 A	15-11-2000
			WO 9939704 A1	12-08-1999
			HU 0102901 A2	28-12-2001
			JP 2002502815 T	29-01-2002
			NO 20003969 A	28-09-2000
			NZ 505675 A	26-11-2002
			NZ 521033 A	31-10-2003
			PL 342296 A1	04-06-2001
			TR 200002311 T2	21-11-2000
			US 2002165167 A1	07-11-2002
			US 6423690 B1	23-07-2002
WO 02102790	A	27-12-2002	CA 2448526 A1	27-12-2002
			CZ 20033388 A3	17-03-2004
			WO 02102790 A1	27-12-2002
			EP 1401828 A1	31-03-2004
			US 2003045479 A1	06-03-2003
			US 2003210101 A1	13-11-2003
US 3282986	A	01-11-1966	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-33149A/USN	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/003478	International filing date (day/month/year) 01/04/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/04/2003
Applicant NOVARTIS AG		

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 4 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, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

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

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 No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

6/5
6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/003478

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/401 C07D401/12 A61K31/4439 C07C259/06 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/39704 A (BRITISH BIOTECH PHARM ; DAVIES STEPHEN JOHN (GB); HUNTER MICHAEL GEORGE) 12 August 1999 (1999-08-12) cited in the application page 7, line 1 - line 9; claim 1 page 23, line 1	1-18
X	WO 02/102790 A (NOVARTIS AG ; GARCIA ALVAREZ SALVADOR (US); JAIN RAKESH K (US); JACOBS) 27 December 2002 (2002-12-27) cited in the application page 3, line 22 - line 24; claim 1 page 10, line 29 - line 32 page 59, line 27 - line 30	1-18
A	US 3 282 986 A (KACZKA EDWARD A) 1 November 1966 (1966-11-01) the whole document	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search:

15 June 2004

Date of mailing of the international search report:

28/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/003478

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9939704	A	12-08-1999	AT 266394 T	15-05-2004
			AU 749699 B2	04-07-2002
			AU 2529299 A	23-08-1999
			BR 9907689 A	14-11-2000
			CA 2320476 A1	12-08-1999
			CN 1298299 T	06-06-2001
			EP 1052984 A1	22-11-2000
			GB 2349884 A	15-11-2000
			WO 9939704 A1	12-08-1999
			HU 0102901 A2	28-12-2001
			JP 2002502815 T	29-01-2002
			NO 20003969 A	28-09-2000
			NZ 505675 A	26-11-2002
			NZ 521033 A	31-10-2003
			PL 342296 A1	04-06-2001
			TR 200002311 T2	21-11-2000
			US 2002165167 A1	07-11-2002
			US 6423690 B1	23-07-2002
WO 02102790	A	27-12-2002	CA 2448526 A1	27-12-2002
			CZ 20033388 A3	17-03-2004
			WO 02102790 A1	27-12-2002
			EP 1401828 A1	31-03-2004
			US 2003045479 A1	06-03-2003
			US 2003210101 A1	13-11-2003
US 3282986	A	01-11-1966	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

7/6
6A

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/003478

International filing date (day/month/year)
01.04.2004

Priority date (day/month/year)
02.04.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/401, C07D401/12, A61K31/4439, C07C259/06, A61P31/04

Applicant
NOVARTIS AG

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

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Seymour, L Telephone No. +49 89 2399-8884 
---	---

7/1/07

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/003478

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

3/2
2

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/003478

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

7/1

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/003478

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

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. 14 and 15 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 14 and 15 with respect to industrial applicability 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 whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

7A
2

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/003478

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-18
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-18
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13, 16-18
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

7/5
17

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/003478

Re Item III

Claims 14 and 15 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

- 1 The following documents are referred to in this communication:
D1 : WO-A-9939704 D2 : WO-A-02102790 D3: US-A-3 282 986
- 2 The novelty (Article 33(2) PCT) of the present claims can be acknowledged:

Documents D1 and D2 disclose compounds of formula I (see claims and examples) and their metal salts (D1, p. 23, line 1; D2, p. 10, lines 29-32). However, the crystallinity of these salts is not disclosed therein.

The general formula of D3 (see column 1) overlaps with present formula I; however, the combination of R_3 = carboxamido, R_4 = H and $x = 1$ is not specifically disclosed therein.

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

Documents D1 and D2 disclose compounds of present formula I having the present activity, namely, PDF inhibitors useful e.g. as antibacterial agents. Document D1 additionally discloses a crystalline compound in example 13. This document can therefore be regarded as being the closest prior art.

The problem underlying the present application therefore lies in the provision of an alternative crystalline form of compounds of formula I.

It is well known to persons skilled in the art that salt-formation can be used to obtain crystalline compounds, which can be conveniently handled and purified (cf. present description, p. 1, last paragraph). This is also suggested in D3 for the

2/2

acylated hydroxamic acids disclosed therein (column 3, lines 10-22).

The solution proposed in the present claims cannot therefore be considered as involving an inventive step, in the absence of evidence of an unexpected property with respect to the compounds of the closest prior art.

4. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claims 14 and 15 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.



Corporate Intellectual Property
31 Aug. 2005
F/F M/D F/L PS Copy

PCT/EP2004/003478

PATENT COOPERATION TREATY

25 2A

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

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

To:

GRUBB, Phillip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year)
25 August 2005 (25.08.2005)

Applicant's or agent's file reference
4-33149A/USN

International application No.
PCT/EP2004/003478

International filing date (day/month/year)
01 April 2004 (01.04.2004)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

BAJWA, Joginder, Singh
180D Donor Avenue
Elmwood Park, NJ 07407
United States of America

State of Nationality
US

State of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

BAJWA, Joginder, Singh
50 Linwood Avenue
Elmwood Park, NJ 07407
United States of America

State of Nationality
US

State of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

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

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

Facsimile No. (41-22) 338.70.80

Authorized officer

S. GROBET

Telephone No. (41-22) 338 8018

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year)

25 August 2005 (25.08.2005)

Applicant's or agent's file reference

4-33149A/USN

International application No.

PCT/EP2004/003478

International filing date (day/month/year)

01 April 2004 (01.04.2004)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

MÜLLER, Martin
Mittlere Strasse 142
CH-4056 Basel
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

MÜLLER, Martin
Delsbergerallee 48
CH-4053 Basel
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

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

Facsimile No. (41-22) 338.70.80

Authorized officer

S. GROBET

Telephone No. (41-22) 338 8018

Retiro folios 79 y 80
Torjeto

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 - 100510

Fecha: 04 de Octubre de 2005

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del
libro de Protocolo N° 311, obra el poder
N° 17.398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTISSA) (NOVARTIS INC.)
domiciliado(a) en Basilea - Suiza
al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE.
Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir SI.

Revisado 202030.