

07



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Cam/OC

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

00-3460

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO Antibioticos acetolidos

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL AGIK 31/71

71. SOLICITANTE Pfizer Products Inc

DOMICILIO Eastern Point Road, Groton, Connecticut

74. APODERADO Carlos E. Olarte

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. Eneo 21 / 2000

202038



00 3460

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

CARLOS R. OLARTE

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Teléfono

(74) **DATOS DEL APODERADO**

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTA FE DE BOGOTA

Teléfono

285-1400/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

TAKUSHI KANEKO

WILLIAM THOMAS McMILLEN

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(31) Título de la Invención

ANTIBIOTICOS CETOLIDOS

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☐

(33) País

US

(32) Fecha

Enero 27, 1999

(31) No. Solicitud

60/117,342

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina: ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista: ☐
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción simple ☒
- Título descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☒
- Otros Documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 DE BOGOTA

T.P.No. 74.295



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00233460 00200000

Folios: 160

cio

Fecha (ADM): 2000-01-21 16:40:25

IA

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 65,688

FECHA : DICIEMBRE 1 DE 1999

***** CONSIGNACION *****

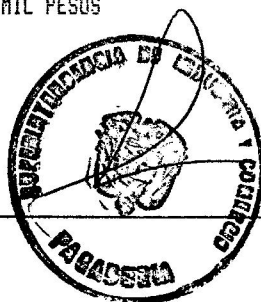
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDOÑEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	595310	01/12/1999	11,060,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	553,000.00
		TOTAL :	\$ 553,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



LIBRO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Radicacion : 00003468 00000000
 Fecha (ACD): 2000-01-21 16:48:25
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 1,211
 FECHA : ENERO 6 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	5970666	06/01/2000	8,690,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
		TOTAL :	\$ 55,000.00

EN: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS



RESPONSABLE :

BO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21
 Fax: 281 31 25
 Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

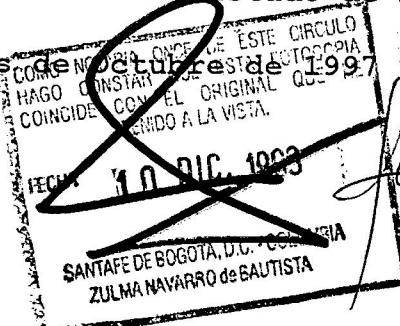
Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante PFIZER PRODUCTS INC., una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América, declara por el presente otorgar a ALVARO CORREA ORDÓÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

A los 8 días del mes de octubre de 1997



Carlos R. Olarte García
CARLOS R. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996

6
PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

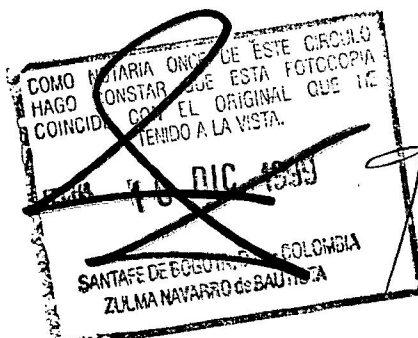
Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

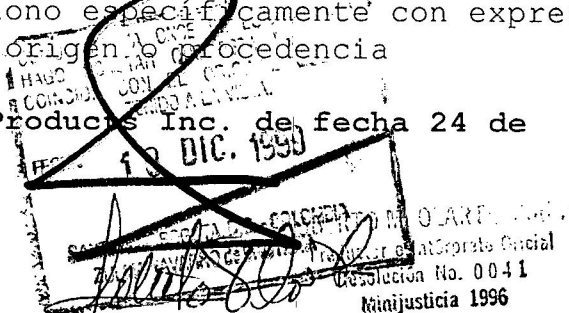
CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen y procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.



Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

El Notario Público

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No. 21320

Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

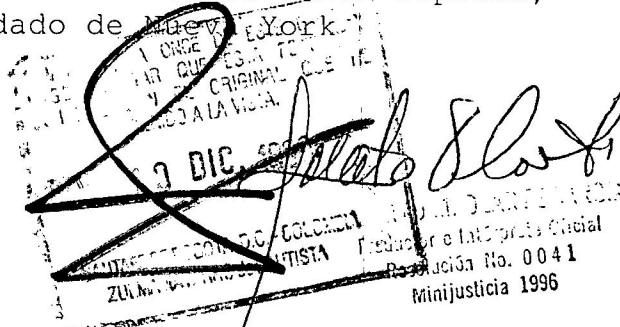
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible

Funcionario del Condado

Funcionario de la Corte Suprema,

Condado de Nueva York



Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997 **(8)**

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 19 AM 9:53

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.

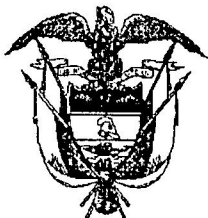
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

173812

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Roberto M. Olarte Garcia
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

COPIA QUE ESTÁ
LISTA QUE ESTÁ
CON EL ORIGINAL
TENIDO A LA VISTA
18 DIC. 1993
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
RECEBIDO DE BAUTISTA



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017

TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

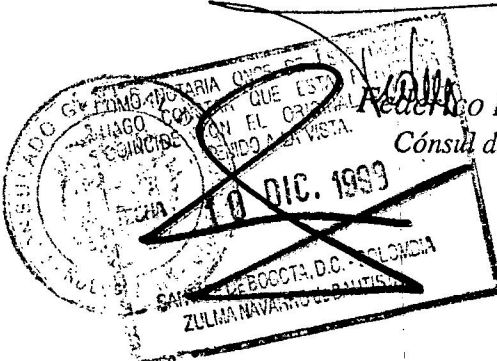
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

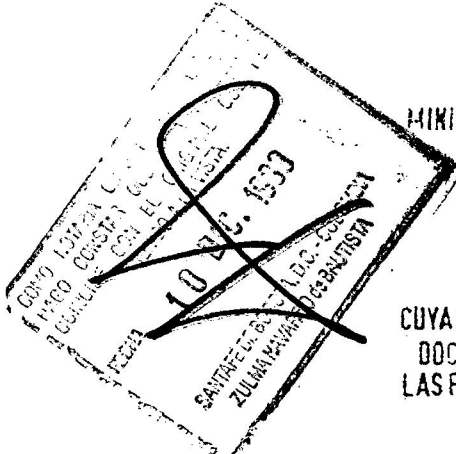
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 148281



Cónsul de Colombia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

fe. Ber. Co
065918

CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 AM 9:15

md
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

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

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

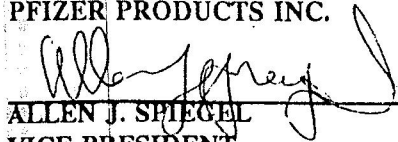
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

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

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

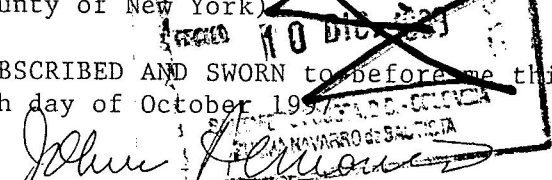
poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atrás, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, Estado de
New York, Estados
Unidos de América.

a los 8 días del mes de Octubre de 1997

State of New York
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October, 1997.


JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

12

State of New York
County of New York,

ss.:

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his photograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, I was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC and have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 14 1997

THE PAID \$3.00

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

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

RECIBO 10 DIC. 1997

SANTIAGO DE LOS CABALLEROS - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO de SANCHEZ

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 8th day of October

A los 8 días del mes de Octubre

1997, the undersigned Notary

de 19 97, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That ALLEN J. SPIEGEL

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscribio de su puño y letra el documento que antecede

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

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

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
caracte de:

VICE PRESIDENT

Vice-presidente

of the juridical person

de la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de America
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social

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

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

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

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

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

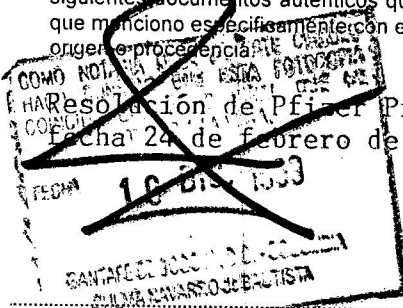
Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

Resolución de Pfizer Products Inc, de
fecha 24 de febrero de 1997.

John Alphonso

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
Notary No. 504859888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998



El Notario Público

PETRONA RICH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 39 90 - MADRID

14

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

21 de septiembre de 1999

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/117,342

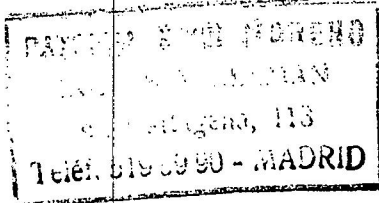
FECHA DE PRESENTACION: 27 de enero de 1999

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

T. LAWRENCE

Oficial de certificaciones



IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b) (2).

N° de Archivo PC10511 Escriba una cruz (+) en esta casilla +

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
McMILLEN	WILLIAM	T.	2-K LAKERSIDE DRIVE, LEDYARD, CONNECTICUT 06339
KANEKO	TAKUSHI		398 NORTHWOOD DRIVE, GUILFORD
Dearwester	Donald	A.	CONNECTICUT 064367

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

ANTIBIOTICOS CETOLIDOS

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Dr. Peter C. Richardson
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street, 20th Floor
New York, NY 10017-5755

ESTADO New York Código Postal 10017-5755 País Estados Unidos

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

☒ Descripción, 21 páginas
☒ Reivindicaciones, 3 páginas
☒ Dibujos Núm. hojas 1
☒ Otros (especificar) Resumen, 1 página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

☐ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional	IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL (\$) \$150
☒ El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445	

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

☒ No

☐ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
Brian C. Zielinski

FECHA 27 enero 1999
N° DE REGISTRO 34,462
(si procede)

☐ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EL162026907US

- 1 -

ANTIBIÓTICOS CETÓLIDOS

Esta invención se refiere a nuevos derivados macrólidos que son útiles como agentes antibacterianos y antiprotozarios en mamíferos, incluyendo al ser humano, así como en peces y aves. Esta invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos y a procedimientos de tratamiento de infecciones bacterianas y protozoarias en mamíferos, peces y aves, administrando los nuevos compuestos a mamíferos, peces y aves que necesiten dicho tratamiento.

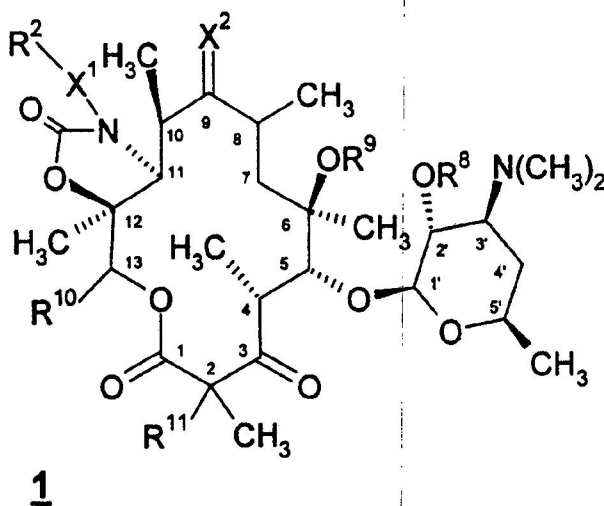
Los antibióticos macrólidos son conocidos por ser útiles en el tratamiento de un amplio espectro de infecciones bacterianas y protozoarias en mamíferos, peces y aves. Tales antibióticos incluyen diversos derivados de la eritromicina A como la azitromicina, la cual está disponible comercialmente y se cita en las patentes de los Estados Unidos 4.474.768 y 4.517.359, las cuales se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

20 Otros antibióticos macrólidos se describen y reivindican en
la solicitud internacional de PCT publicada WO 98/56800
(publicada el 17 de diciembre de 1998), que designa a los
Estados Unidos; patente de los Estados Unidos 5.527.780,
expedida el 18 de junio de 1996; solicitud provisional de los
25 Estados Unidos número 60/101263 (presentada el 22 de

septiembre de 1998) (número de expediente del agente PC 10406); solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 60/111728 (presentada el 10 de diciembre de 1998) (número de expediente del agente PC 10494); solicitud
5 PCT publicada WO 98/01546 (publicada el 15 de enero de 1998). Cada una de las patentes y solicitudes de patentes de los Estados Unidos, y solicitudes de patente PCT internacional anteriores se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. Al igual que la azitromicina y
10 otros antibióticos macrólidos, los nuevos compuestos macrólidos de la presente invención poseen actividad frente a diversas infecciones bacterianas y protozoarias tal y como se describe más adelante.

Sumario de la Invención

15 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



25 y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables

del mismo, en la que:

X^1 es O, $-CR^4R^5-$ o $-NR^4-$;

X^2 es $=O$ o $=NOR^1$;

R^1 es H o alquilo C_1-C_{10} , estando de 1 a 3 átomos de
5 carbono de dicho alquilo opcionalmente reemplazados por un
heteroátomo seleccionado de O, S y N, y estando dicho alquilo
opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo formado por $-C-$
(O)O(alquilo C_1-C_{10}), alcoxi C_1-C_{10} , alcanoílo C_1-C_{10} , halógeno,
10 nitro, ciano, heterociclilo de 4 a 10 miembros, alquilo C_1-
 C_{10} , $-NR^4R^5$, arilo C_6-C_{10} , $-S(O)_n$ (alquilo C_1-C_{10}), siendo n un
número entero que varía de 0 a 2 y $-SO_2NR^4R^5$;

R^2 es $-(CH_2)_n$ (heterociclo de 4 a 10 miembros) o $-(CH_2)_n-$
(arilo C_6-C_{10}), siendo n un número entero de 0 a 6, estando de
15 1 a 3 átomos de hidrógeno del resto $-(CH_2)_n-$ de los grupos R^2
anteriores opcionalmente reemplazados por un sustituyente
seleccionado independientemente de halógeno y alquilo C_1-C_6 ,
y estando los restos heterocíclicos y arilo de los grupos R^2
anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^3 ;

20 cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno,
ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido,
hidroxi, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_6 ,
alquinilo C_2-C_6 , $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$,
 $-NR^6C(O)NR^1R^7$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, $-SO_2-NR^6R^7$,
25 $-S-(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), siendo j un número entero de 0 a 2, -

5 alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxí y
alcoxi C₁-C₆;

R⁸ es H, -C(O) (alquilo C₁-C₆), bencilo, benciloxicarbonilo o (alquil C₁-C₆)₃sililo;

R⁹ es alquilo C₁-C₆;

10 R^{10} es H o alquilo C_1-C_{10} ; y

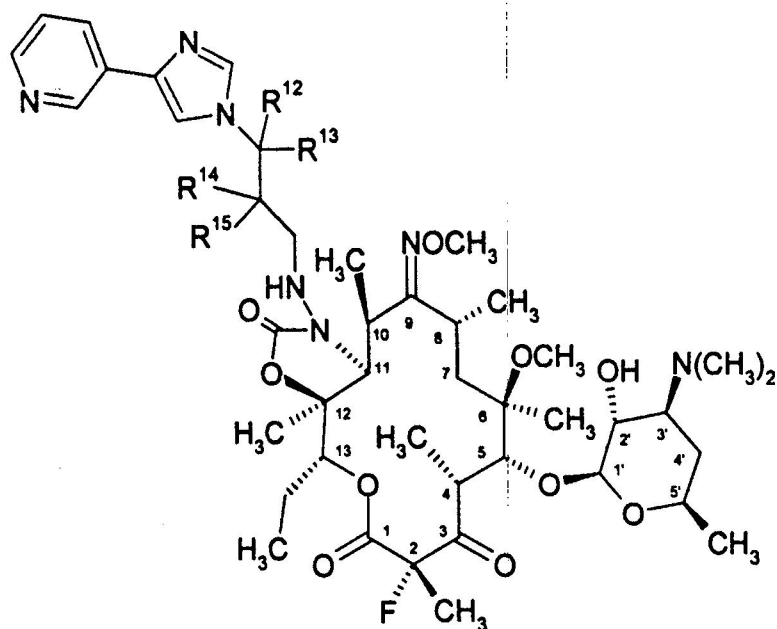
R¹¹ se selecciona de cloro, bromo, yodo, fluoro y ciano;

con la condición de que cuando X^2 es =O, entonces R^{11} es ciano, o de 1 a 3 átomos de hidrógeno del resto $-(CH_2)_n-$ de los grupos R^2 citados antes están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno y alquilo C_1-C_6 .

Realizaciones específicas de la presente invención incluyen compuestos de fórmula 2 (que es una realización específica dentro del género de la fórmula 1)

5

10

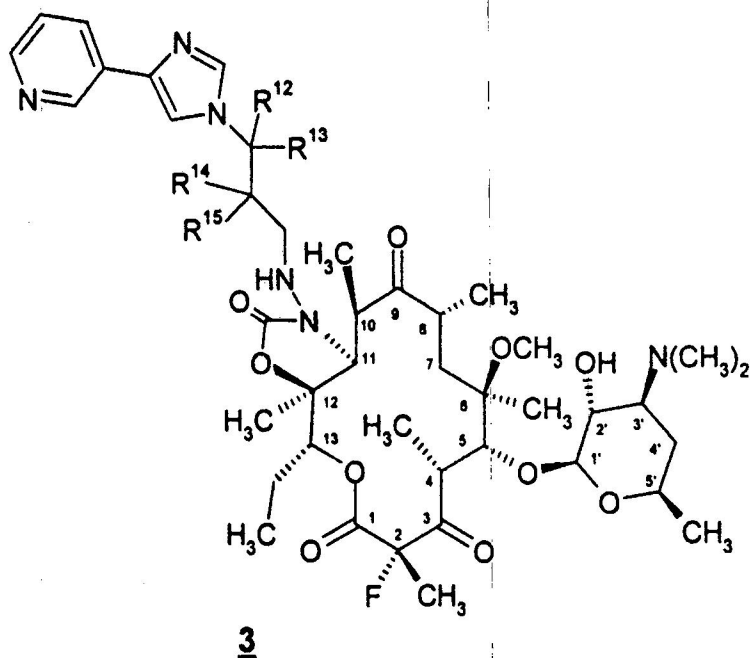


2

en la que R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno, independientemente, de H, halógeno, metilo y etilo. Realizaciones más específicas incluyen los compuestos de fórmula 2, en la que R^{14} y R^{15} son H y cada uno de R^{12} y R^{13} se selecciona, independientemente, de H y metilo. En una realización preferida de los compuestos de fórmula 2, cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son H.

Otras realizaciones específicas de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula 3 (que es una realización específica dentro del género de la fórmula 1)

25



en la que R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno, independientemente, de H, halógeno, metilo y etilo, con la condición de que, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} no es H.

Realizaciones más específicas incluyen los compuestos de fórmula 3, en la que R^{14} y R^{15} son ambos H, R^{12} es metilo y R^{13} se selecciona de H y metilo.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica para el tratamiento de una infección bacteriana o una infección protozoaria, o un trastorno relacionado con una infección bacteriana o protozoaria en un mamífero, pez o ave, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además a un procedimiento para tratar una infección bacteriana o una infección protozoaria, o un trastorno relacionado con una infección bacteriana o protozoaria en un mamífero, pez o ave, que comprende
5 administrar a dicho mamífero, pez o ave una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

El término "tratar", tal y como se usa en la presente
10 memoria, a no ser que se indique de otro modo, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", tal y como se usa en la presente memoria, se
15 refiere a la acción de tratar, siendo tratar como se ha acaba de definir.

Tal y como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, la expresión "infección(es) bacteriana(s)", "infección(es) protozoaria(s)" y "trastornos
20 relacionados con infecciones bacterianas o infecciones protozoarias" incluye las siguientes: neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis, relacionadas con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*,
25 *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S.*

epidermidis, *S. haemolyticus* o *Peptostreptococcus* spp.;
faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionada
con la infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos
de los grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae* o
5 *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto
respiratorio relacionadas con la infección por *Mycoplasma*
pneumoniae, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*,
Haemophilus influenzae o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones
en la sangre y los tejidos, incluyendo endocarditis y
10 osteomielitis, provocadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E.*
faecalis, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo las cepas
resistentes a antibacterianos conocidos como, aunque sin
estar limitados a ellos, beta-lactamas, vancomicina,
aminoglicósidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y
15 macrólidos; infecciones y abscesos de la piel y del tejido
blando sin complicaciones y fiebre puerperal relacionada con
la infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos
coagulasa negativos (es decir, *S. epidermidis*, *S. he-*
molyticus, etc), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus*
20 *agalactiae*, grupos de estreptococos C-F (estreptococos de
pequeñas colonias), estreptococos viridans, *Corynebacterium*
minutissimum, *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*;
infecciones agudas del tracto urinario sin complicaciones
relacionadas con la infección por *Staphylococcus aureus*,
25 especies de estafilococos coagulasa negativos o *Enterococcus*

spp.; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades provocadas por toxinas relacionadas con la infección por *S. aureus* (comida intoxicada y síndrome del choque tóxico) o estreptococos de los grupos A, B y C; úlceras relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con la infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con la infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria* spp.; complejo de *Mycobacterium avium* diseminado (MAC) relacionado con la infección por *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones provocadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii* o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionada con la infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con la infección por *Cryptosporidium* spp., infección odontógena relacionada con la infección por estreptococos viridans; tos persistente relacionada con la infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con la infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; y aterosclerosis

decir, neosporium); infección del tracto urinario en perros y gatos relacionada con la infección por *E. coli*; infecciones de la piel y de los tejidos blandos en perros y gatos relacionadas con la infección por *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *Staphylococcus coagulasa* negativos o *P. multocida*; e infecciones dentales o bucales en perros y gatos relacionadas con la infección por *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, o *Prevotella*.

Otras infecciones bacterianas e infecciones protozoarias y los trastornos relacionados con dichas infecciones que pueden ser tratadas o prevenidas de acuerdo con el procedimiento de la presente invención se citan en J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy", 26ª Edición (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

El término "halógeno", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos halógeno preferidos son fluoro, cloro y bromo.

20 El término "alquilo", tal y como se usa en la presente
memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye
radicales hidrocarburo monovalentes saturados con restos
lineales, cíclicos y/o ramificados. Se apreciará que para
incluir restos cíclicos, el grupo alquilo deberá incluir al
25 menos 3 átomos de carbono.

El término "alqueniilo", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye grupos alquilo como los definidos antes que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en algún punto de la cadena de
5 alquilo.

El término "alquinilo", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye grupos alquilo como los definidos antes que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono en algún punto de la cadena de
10 alquilo.

El término "arilo", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye un radical orgánico procedente de un hidrocarburo aromático por
15 retirada de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo.

La expresión "heterociclo de 4 a 10 miembros", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos,
20 seleccionados cada uno de O, S y N, teniendo cada uno de los grupos heterocíclicos de 4 a 10 átomos de carbono en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solo 4 átomos en su sistema de anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deberán
25 tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos

heterocíclicos incluyen sistemas de anillo condensados con benceno y sistemas de anillo sustituidos con uno o más restos oxo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidínulo (derivado de la azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidínulo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínulo, diazepínulo, tiazepínulo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolínulo, 3-pirrolínulo, indolínulo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidínulo, imidazolinilo, imidazolidínulo, 3-azabíciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabíciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizínulo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidínulo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínulo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo,

isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Cuando es posible, los grupos
5 anteriores, cuando proceden de los compuestos listados antes, pueden estar unidos por el C o unidos por el N. Por ejemplo, un grupo procedente de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por el N) o pirrol-3-ilo (unido por el C).

La expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)",
10 tal y como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, incluye las sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de fórmula 1. Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales con
15 diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos de fórmula 1 son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones
20 farmacológicamente aceptables, como las sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato,
25 fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato,

glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina,
bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isotionato, lactato,
lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato,
metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato,
5 pamoato (embonato), palmitato, pantotenato,
fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato,
subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato,
trietiyoduro y valerato.

Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza ácida
10 pueden formar sales de bases con diversos cationes
farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales
incluyen las sales de metales alcalinos y de metales
alcalinotérreos y en particular, las sales de sodio y
potasio.

15 La presente invención incluye además todas las formas
marcadas con radioisótopos de los compuestos de fórmula 1,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las
que el radioisótopo se selecciona de ^3H , ^{11}C y ^{14}C . Tales
compuestos marcados con radioisótopos son útiles como
20 herramientas de investigación o diagnóstico.

Determinados compuestos de fórmula 1 pueden tener
centros asimétricos y, por consiguiente, existir en
diferentes formas enantiómeras. Esta invención se refiere al
uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los
25 compuestos de fórmula 1 y a las mezclas de los mismos. En

-17-

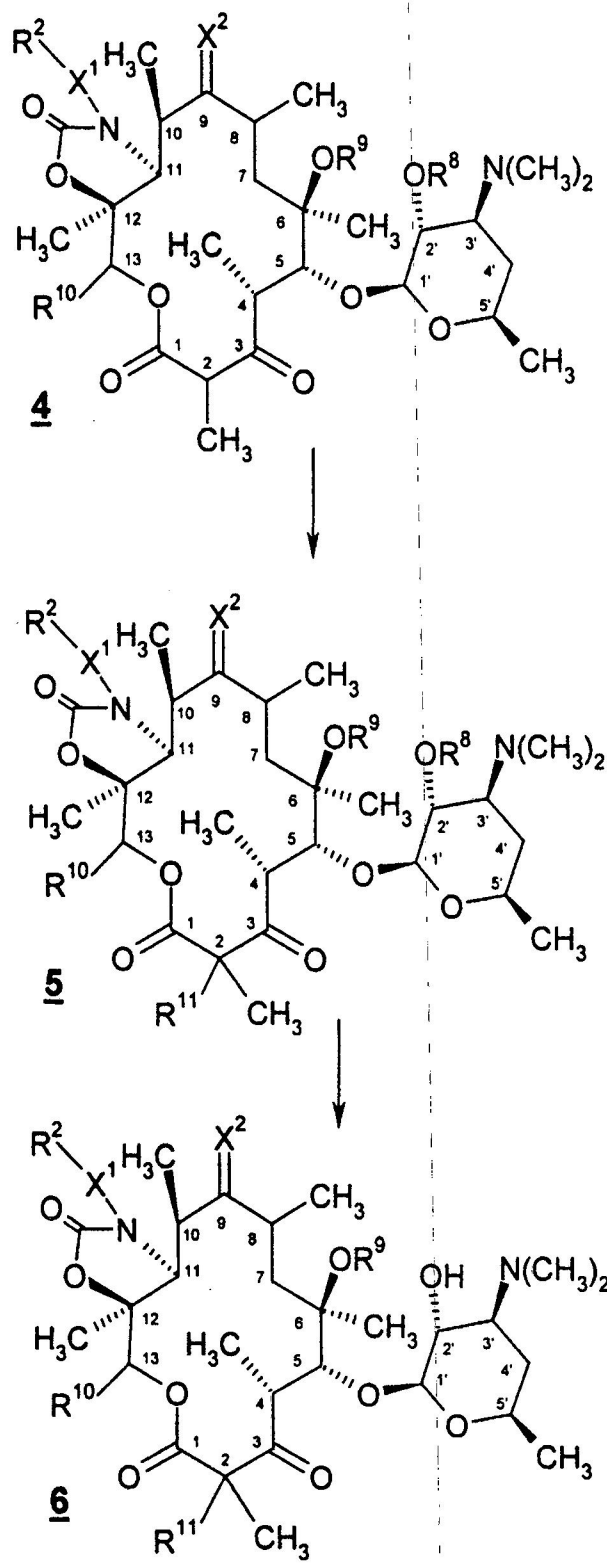
particular, la invención incluye los isómeros E y Z del grupo -OR¹ (cuando X² es =NOR¹) unido al nitrógeno del resto oxima en la posición C-9 del anillo macrólido de fórmula 1.

5

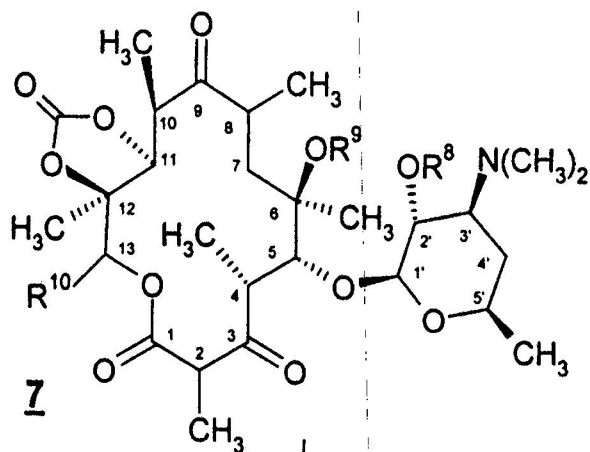
Descripción detallada de la invención

La preparación de los compuestos de la presente invención se ilustra en los siguientes Esquemas.

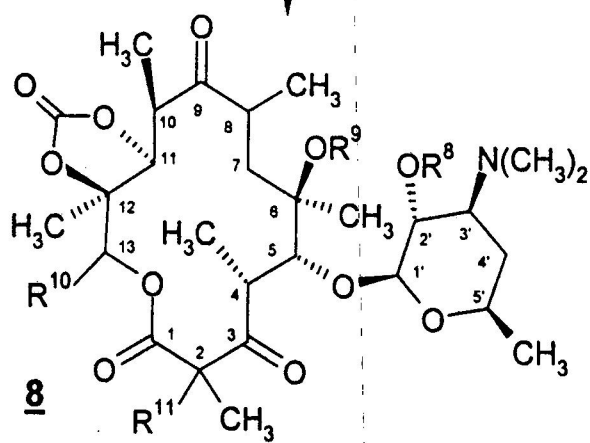
Esquema 1



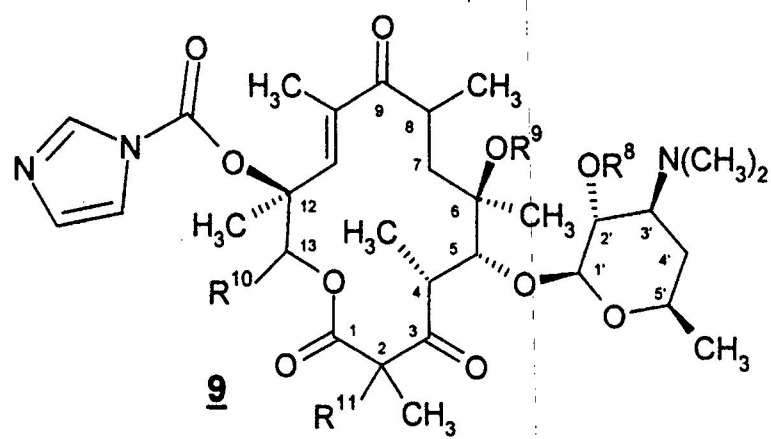
Esquema 2



1



2

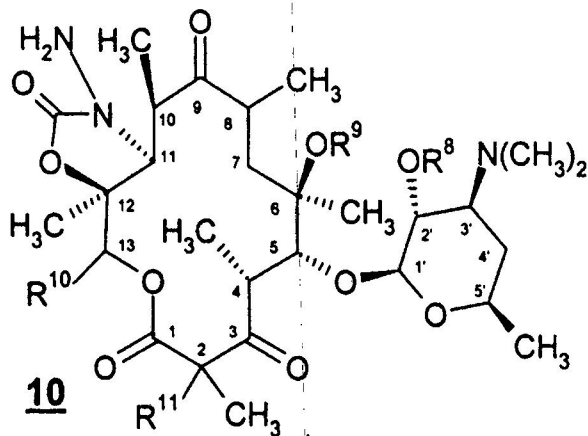


Esquema 2 (continuación)

5

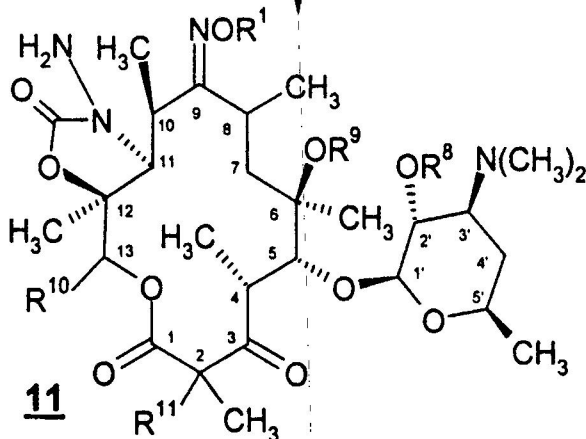
9

3



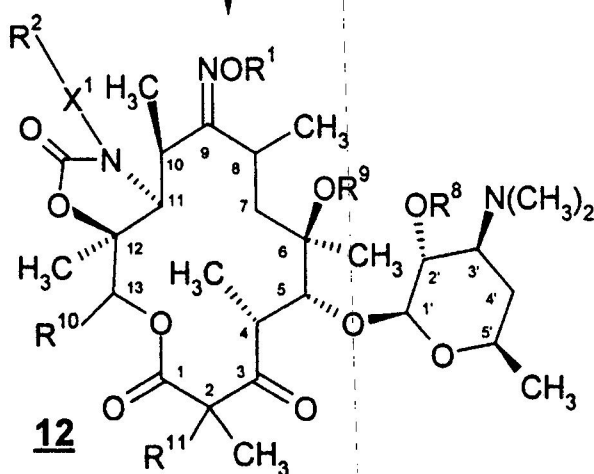
10

4



15

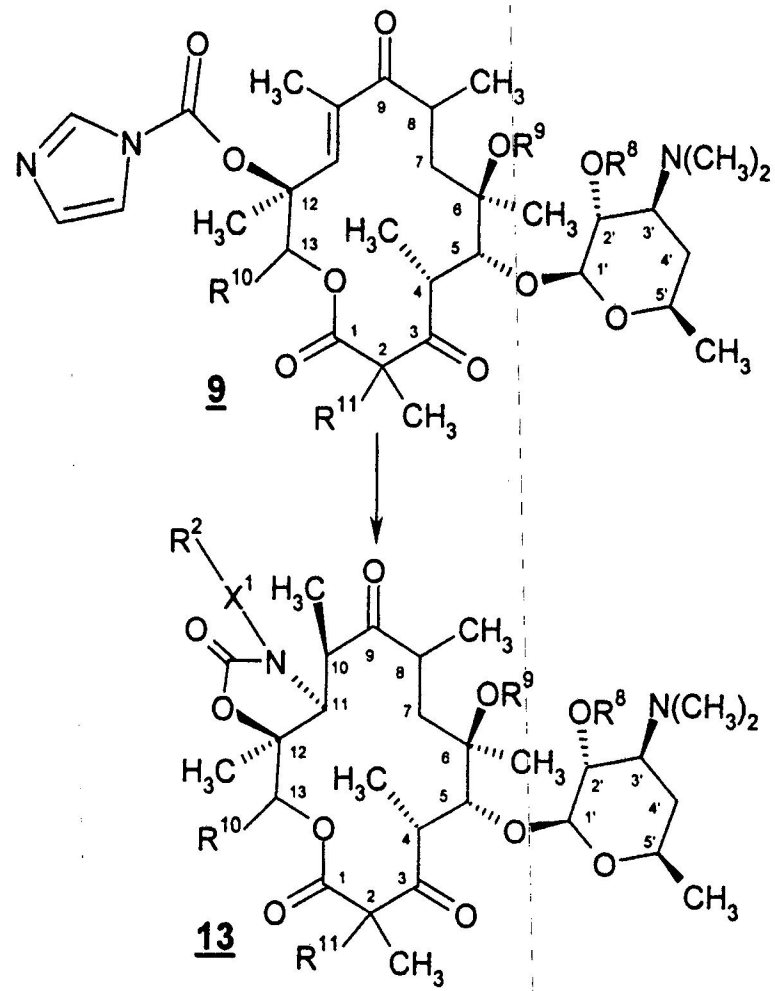
5



20

25

Esquema 3



La preparación de los compuestos de la presente invención se ilustra en los esquemas anteriores. Los materiales de partida y/o los compuestos finales de fórmula 1 en los que R¹⁰ es un resto diferente a etilo, dentro de la definición de R¹⁰ ilustrada antes, se pueden preparar como se describe en las solicitudes PCT publicadas WO 98/01571 (Biotica Tech. Ltd y Pfizer Inc.) y WO 98/01546 (cedida a Biotica Tech. Ltd.). Otros procedimientos específicos que se relacionan con la síntesis de los compuestos de la presente invención se citan en la solicitud de patente internacional PCT con número de publicación WO 98/38199 (publicada el 3 de septiembre de 1998), solicitud de patente internacional PCT con número de publicación WO 98/56800 (publicada el 17 de diciembre de 1998), solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 60/101.263 (presentada el 22 de septiembre de 1998), solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 60/111.728 (presentada el 10 de diciembre de 1998), solicitud de patente europea número EP 487.411 y solicitud de patente europea número EP 799.833. En los esquemas anteriores, todos los sustituyentes son como se han definido para la fórmula 1 citada antes, salvo que se indique lo contrario.

Los materiales de partida pueden o no requerir una protección apropiada del grupo funcional antes de que tengan lugar diversas modificaciones y desprotección después de que

se completan las modificaciones deseadas. Los grupos protectores usados más corrientemente para restos amino en los compuestos macrólidos de esta invención son los grupos benciloxicarbonilo (Cbz) y t-butiloxicarbonilo (Boc). Los grupos hidroxilo se protegen por lo general en forma de acetatos, carbonatos de Cbz o con un grupo trialquilsililo. El grupo hidroxilo en la posición C-2' es un grupo hidroxilo potencialmente reactivo entre los numerosos grupos hidroxilo presentes en los compuestos macrólidos del tipo reivindicado en la presente memoria. El grupo hidroxilo en C-2' se protege de forma selectiva tratando el compuesto con un equivalente de anhídrido acético en diclorometano en ausencia de base externa. Este procedimiento convierte, de forma selectiva, el grupo hidroxilo en C-2' en el acetato correspondiente. El grupo protector de hidroxilo se puede retirar tratando el compuesto con metanol a una temperatura que varía desde aproximadamente 0°C a 40°C hasta aproximadamente 65°C durante 10 a 48 horas. Otros procedimientos de protección y la desprotección selectiva serán conocidos por los técnicos en la materia.

Con referencia al Esquema 1, el compuesto de fórmula 5, en el que R^{II} es un grupo halógeno y el resto de sustituyentes son como se han definido antes, se puede preparar tratando el compuesto de fórmula 4 con una base, como hidruro sódico, hidruro potásico, hexametildisilazida potásica (KHMDs),

piridina, carbonato sódico o diisopropilamida de litio, con preferencia, KHMDS y un agente de halogenación, como N-fluorobencenosulfoimida, SELECTFLUORTM (comercializado por Air Products and Chemicals, Inc., Allentown, Pennsylvania, Estados Unidos de América) para la fluoración, tribromuro de piridinio o bromuro de cianógeno para la bromación, o hexacloroetano para la cloración, en un disolvente como N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), CH₂Cl₂ o N-metilpirrolidona, o una mezcla de los disolventes anteriores, con preferencia DMF. La temperatura de reacción, que depende enormemente del reactivo usado, puede variar de -78°C a 60°C. En esta etapa, R⁸ es preferiblemente un grupo protector de hidroxilo como un grupo acetilo, un grupo bencilo o un grupo trialquilsililo. Para proporcionar el compuesto de fórmula 6, la desprotección del hidroxilo en posición C-2' puede transcurrir usando metanol, si R⁸ es un grupo acetilo, por hidrogenación si R⁸ es un grupo bencilo, o con anión fluoruro como fluoruro de tetrabutilamonio, si R⁸ es un grupo trialquilsililo. El compuesto de fórmula 6 corresponde al compuesto de fórmula 1 en el que R⁸ es H.

El Esquema 2 ilustra un procedimiento para preparar los compuestos de la presente invención introduciendo el grupo R¹¹ en una de las primeras etapas en la síntesis de los compuestos finales. En la etapa 1 del Esquema 2, se puede introducir un grupo halógeno R¹¹ conforme a un procedimiento

40 \$

básicamente igual al descrito para el Esquema 1 antes. En la etapa 2 del Esquema 2, se puede preparar el compuesto de fórmula 9 tratando el compuesto de fórmula 8 con una base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,1'-
5 carbonil-diimidazol (CDI) en cloruro de metileno. El tratamiento del compuesto de fórmula 9 con hidrazina en acetonitrilo a aproximadamente 60°C proporciona el carbazato cíclico de fórmula 10. El tratamiento del compuesto de fórmula 10 con O-alkilhidroxiamina en etanol proporciona la
10 oxima de fórmula 11. Si se desea, una aminación reductora con un aldehído apropiado de fórmula $R^2-X^1-C(O)H$ y desprotección del grupo hidroxilo en C-2', proporciona el compuesto de fórmula 12 que corresponde a un compuesto de fórmula 1 en el que X^2 es =NOR¹.

15 El esquema 3 ilustra la preparación de los compuestos de fórmula 13, que corresponden a los compuestos de fórmula 1 en los que X^2 es =O. En este procedimiento, se puede preparar el compuesto de fórmula 9 como se ha descrito antes. El compuesto de fórmula 9 se puede convertir en el compuesto
20 de fórmula 13 como se ha descrito antes con referencia a la etapa 3 y 5 del Esquema 2.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Tales mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereoisómeros
25 individuales en base a sus diferencias físico-químicas por

procedimientos conocidos por los técnicos en la materia, por ejemplo, por cromatografía o por cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo las mezclas de enantiómeros en una mezcla de diastereoisómeros por
5 reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un alcohol), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, por hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Tales isómeros, incluyendo las mezclas de
10 diastereoisómeros y los enantiómeros puros, se consideran todos parte de la invención.

Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza básica pueden formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales
15 tienen que ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de fórmula I de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente no aceptable y después simplemente convertir esta última en el
20 compuesto base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino, y seguidamente convertir la base libre anterior en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente mediante el tratamiento del
25 compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente

del ácido mineral u orgánico elegido, en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. La sal de ácido deseada también puede precipitarse en una solución de la base libre en un disolvente orgánico, mediante la adición a la solución de un ácido mineral u orgánico apropiado.

Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza ácida pueden formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, las sales de sodio y potasio. Estas sales pueden prepararse por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula 1. Tales sales de bases no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio, magnesio y similares. Estas sales se pueden preparar fácilmente mediante el tratamiento de los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y, a continuación, evaporando la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, también se pueden preparar mezclando

soluciones de alcoholes inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado conjuntamente y evaporando después la solución resultante a sequedad de la misma manera que se ha indicado anteriormente. En cualquier caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de los reactivos para asegurar que finaliza la reacción y que se obtienen los máximos rendimientos del producto final deseado.

La actividad de los compuestos de la presente invención frente a patógenos bacterianos y protozoarios se demuestra por la capacidad de los compuestos para inhibir el desarrollo de cepas definidas de patógenos humanos (Ensayo I) o animales (Ensayos II y III).

Ensayo I

El ensayo I, descrito a continuación, emplea metodología y criterios de interpretación convencionales y está diseñado para proporcionar las pautas para las modificaciones químicas que pueden conducir a compuestos que burlen los mecanismos definidos de resistencia a los macrólidos. En el ensayo I, se reúne un grupo de cepas bacterianas, que incluyen una diversidad de especies patógenas diana, incluyendo los representantes de mecanismos de resistencia a los macrólidos que se han caracterizado. El uso de este grupo permite establecer la relación estructura química/actividad con respecto a la potencia farmacológica, espectro de actividad

y elementos estructurales o modificaciones que puedan ser necesarios para burlar los mecanismos de resistencia. En la tabla siguiente se muestran los patógenos bacterianos comprendidos en el grupo de rastreo. En muchos casos, se dispone tanto de la cepa parental sensible a macrólidos como de la cepa resistente a macrólidos derivada de ella, para proporcionar una evaluación más exacta de la capacidad de los compuestos para burlar el mecanismo de resistencia. Las cepas que contienen el gen con la denominación *ermA/ermB/ermC* son resistentes a antibióticos macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B, debido a modificaciones (metilación) de las moléculas de ARNr 23S por una metilasa Erm, con lo que generalmente se impide la unión de las tres clases estructurales. Se han descrito dos tipos de expulsión de macrólidos; *msrA* codifica un componente de un sistema de expulsión en estafilococos que impide la entrada de macrólidos y estreptograminas, mientras que *mefA/E* codifica una proteína transmembrana que parece expulsar sólo macrólidos. La inactivación de los antibióticos macrólidos se puede producir y se puede inducir por una fosforilación del 2'-hidroxilo (*mph*) o mediante la escisión de la lactona macrocíclica (esterasa). Las cepas pueden caracterizarse usando la tecnología convencional de la reacción en cadena con polimerasa (PCR) y/o mediante la secuenciación del determinante de la resistencia. El uso de la tecnología PCR

en esta solicitud se describe en J. Sutcliffe et al.,
"Detection Of Erythromycin-Resistant Determinants By PCR",
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 40(11), 2562-2566
(1996). El ensayo se realiza en bandejas de microvaloración
5 y se interpreta de acuerdo con las normas Performance
Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Sixth
Edition; Approved Standard, publicada por The National
Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS); para
comparar las cepas se usa la concentración inhibidora mínima
10 (MIC). Los compuestos se disuelven inicialmente en
dimetilsulfóxido (DMSO) como soluciones madre 40 mg/ml.

15

20

25

Denominación de la Cepa	Mecanismo de Resistencia a Macrólidos
Staphylococcus aureus 1116	parental sensible
Staphylococcus aureus 1117	ermB
Staphylococcus aureus 0052	parental sensible
Staphylococcus aureus 1120	ermC
Staphylococcus aureus 1032	msrA, mph, esterasa
Staphylococcus hemolyticus 1006	msrA, mph
Streptococcus pyogenes 0203	parental sensible
Streptococcus pyogenes 1079	ermB
Streptococcus pyogenes 1062	parental sensible
Streptococcus pyogenes 1061	ermB
Streptococcus pyogenes 1064	ermB
Streptococcus agalactiae 1024	parental sensible
Streptococcus agalactiae 1023	ermB
Streptococcus pneumoniae 1016	sensible

Streptococcus pneumoniae 1046	ermB
Streptococcus pneumoniae 1095	ermB
Streptococcus pneumoniae 1175	mefE
Streptococcus pneumoniae 0085	sensible
Haemophilus influenzae 0131	sensible
Moraxella catarrhalis 0040	sensible
Moraxella catarrhalis 1055	resistencia intermedia a eritromicina
Escherichia coli 0266	sensible

El ensayo II se utiliza para ensayar la actividad contra *Pasteurella multocida* y el Ensayo III se utiliza para ensayar la actividad contra *Pasteurella haemolytica*.

Ensayo II

Este ensayo se basa en el procedimiento de dilución con líquidos en formato de microlitro. Se inocula una sola colonia de *P. multocida* (cepa 59A067) en 5 ml de caldo de infusión cerebro-corazón (BHI). Los compuestos de ensayo se preparan solubilizando 1 mg del compuesto en 125 μ l de dimetilsulfóxido (DMSO). Las diluciones del compuesto de ensayo se preparan usando caldo BHI no inoculado. Las concentraciones del compuesto de ensayo usadas varían de 200 μ g/ml a 0,098 μ g/ml en diluciones en serie a la mitad. El BHI inoculado con *P. multocida* se diluye con caldo BHI no inoculado para obtener una suspensión de 10^4 células por 200 μ l. Las suspensiones de células en BHI se mezclan con las

24
diluciones en serie respectivas del compuesto de ensayo y se incuban a 37°C durante 18 horas. La concentración inhibidora mínima (MIC) es igual a la concentración del compuesto que presenta una inhibición del 100% del desarrollo de *P. multocida*, según se determina por comparación con un control no inoculado.

Ensayo III

Este ensayo se basa en el procedimiento de dilución en agar usando un replicador Steers. Se inoculan de dos a cinco
10 colonias aisladas de una placa de agar en caldo BHI y se incuban durante una noche a 37°C con agitación (200 rpm). A la mañana siguiente, se inoculan 300 µl del cultivo previo de *P. haemolytica* completamente desarrollado en 3 ml de caldo BHI nuevo y la mezcla se incuba a 37°C con agitación (200
15 rpm). Las cantidades apropiadas de los compuestos de ensayo se disuelven en etanol y se prepara una serie de diluciones en serie a la mitad. Se mezclan dos ml de la dilución en serie respectiva con 18 ml de agar BHI fundido y se solidifica. Cuando el cultivo de *P. haemolytica* inoculado
20 alcanza una densidad estándar de McFarland de 0,5, se inoculan aproximadamente 5 µl del cultivo de *P. haemolytica* en placas de agar con BHI que contienen las diversas concentraciones del compuesto de ensayo usando un Replicador Steers y se incuba durante 18 horas a 37°C. Las
25 concentraciones iniciales del compuesto de ensayo varían de

100 a 200 $\mu\text{g/ml}$. La MIC es igual a la concentración del compuesto de ensayo que muestra una inhibición del 100% del desarrollo de *P. haemolytica*, según se determina por comparación con un control no inoculado.

5 La actividad *in vivo* de los compuestos de fórmula 1 se puede determinar por estudios de protección en animales convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica, normalmente llevados a cabo en ratones.

Los ratones se reparten en jaulas (10 por jaula) tras su llegada y se deja que se aclimaten durante un mínimo de 48 horas antes de ser usados. Los animales se inoculan con 0,5 ml de una suspensión bacteriana de 3×10^3 unidades formadoras de colonia (CFU)/ml (cepa 59A006 de *P. multocida*) por vía intraperitoneal. Cada experimento tiene al menos tres
15 grupos testigo no medicados que incluyen uno infectado con una dosis de inoculación 0,1X y dos infectados con una dosis de inoculación 1X; también se usó un grupo de datos de una inoculación 10X. Por lo general, se puede inocular a todos los ratones en un estudio dado en un período de 30 a 90
20 minutos, especialmente si se usa una jeringa de repetición (como una jeringa Cornwall®) para administrar la dosis de inoculación. Treinta minutos después de comenzar la inoculación, se administra el primer tratamiento con compuesto. Puede ser necesario que una segunda persona
25 comience la dosificación del compuesto si no se han inoculado

6/

todavía todos los animales al finalizar el período de treinta minutos. Las vías de administración son dosis subcutáneas u orales. Las dosis subcutáneas se administraron en la piel fláccida del dorso del cuello, mientras que las dosis orales se administran mediante una aguja de alimentación. En ambos casos, se usa un volumen de 0,2 ml por ratón. Los compuestos se administran 30 minutos, 4 horas y 24 horas después de la inoculación. En cada ensayo se incluye un compuesto de control de eficacia conocida administrado por la misma vía.

10 Los animales se observan a diario y se anota el número de supervivientes en cada grupo. El control del modelo de *P. multocida* continua durante 96 horas (cuatro días) después de la inoculación.

La PD_{50} es una dosis calculada a la que el compuesto de ensayo protege al 50% de un grupo de ratones de la mortalidad debida a infección bacteriana, que sería mortal en ausencia del tratamiento con fármaco.

Los compuestos de fórmula 1, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos ("en lo sucesivo "los compuestos activos"), pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica o rectal, en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas o protozoarias. En general, estos compuestos se administran de la forma más deseable en dosis que varían de aproximadamente 0,2 mg por kg de peso corporal y por día (mg/kg/día) a aproximadamente 200 mg/kg/día en una

sola dosis o en dosis divididas (es decir, de 1 a 4 dosis por día) aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo de la especie, peso y afección del sujeto a tratar y de la vía de administración particular elegida. Sin embargo, lo más deseable es emplear un nivel de dosificación que está en el intervalo de aproximadamente 4 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. Sin embargo, se producirán variaciones dependiendo de la especie de mamífero, pez o ave a tratar y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del período de tiempo e intervalo en el que se realiza dicha administración. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación menores que el límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que, en otros casos, pueden emplearse dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administrarse a lo largo del día.

Los compuestos activos pueden administrarse solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por las vías indicadas previamente, y dicha administración puede realizarse en una sola dosis o en dosis múltiples. Más particularmente, los compuestos activos pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con

diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, tabletas, grageas, caramelos duros, polvos, pulverizadores, cremas, ungüentos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse convenientemente. En general, los compuestos activos están presentes en tales formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente un 5,0% a aproximadamente un 70% en peso.

Para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con ligantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo son muy útiles para formar comprimidos agentes lubricantes como el estearato de magnesio, el lauril sulfato sódico y el talco. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; incluyendo

también los materiales preferidos a este respecto lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el compuesto activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones de un compuesto activo en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben tamponarse convenientemente (preferiblemente con un pH mayor que 8) si fuera necesario y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas a efectos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas a efectos de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los técnicos en la materia.

Además, también es posible administrar los compuestos activos de la presente invención por vía tópica y esto puede hacerse por medio de cremas, jaleas, geles, pastas, parches, pomadas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica

convencional.

Para la administración a animales distintos de los seres humanos, tales como ganado vacuno o animales domésticos, los compuestos activos pueden administrarse en el pienso de los animales o por vía oral en forma de pócimas.

Los compuestos activos también pueden administrarse en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos activos también pueden asociarse con polímeros solubles, tales como vehículos de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenilo, polihidroxietilaspirtamida-fenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituida con restos de palmitoílo. Además, los compuestos activos pueden asociarse con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico) y poli(ácido glicólico), poli(épsilon caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de

bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Los Ejemplos siguientes ilustran realizaciones específicas de la invención, aunque el alcance de la invención no quedará limitado a los Ejemplos presentados de
5 forma específica.

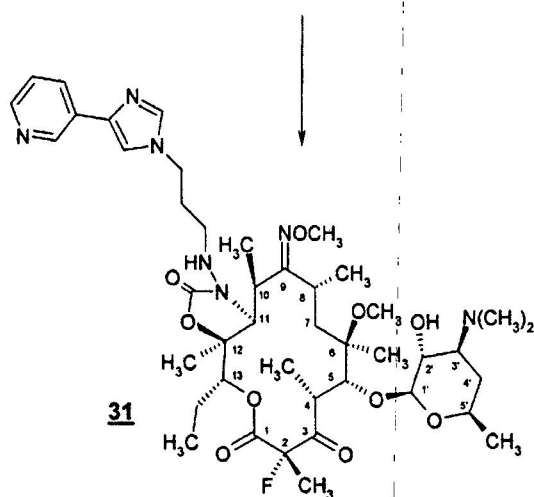
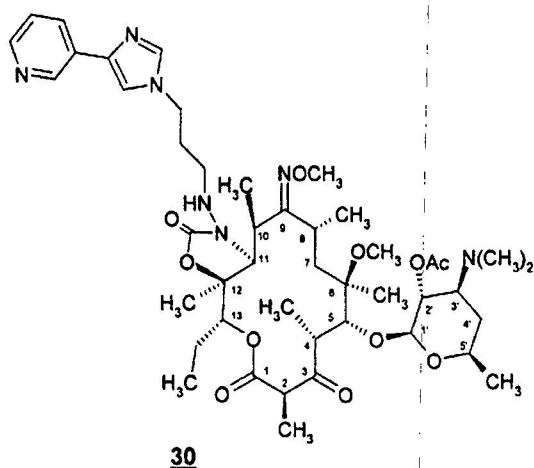
El Ejemplo siguiente ilustra una realización específica de la invención, aunque el alcance de la invención no quedará limitado al Ejemplo presentado de forma específica. En el siguiente ejemplo, "Ac" representa un grupo acetilo, "Me"
10 representa un grupo metilo y "Et" representa un grupo etilo.

15

20

25

54



Ejemplo 1

Se añadieron, a -78°C , 1,74 ml de solución 0,5M de KHMDS en tolueno (0,87 mmol) a una solución que contenía el compuesto de fórmula 30 anterior (en la que "Ac" representa un grupo acetilo) (513 mg, 0,58 mmol) en 5,8 ml de DMF. Después de 30 minutos de agitación a -78°C , se añadió a esta

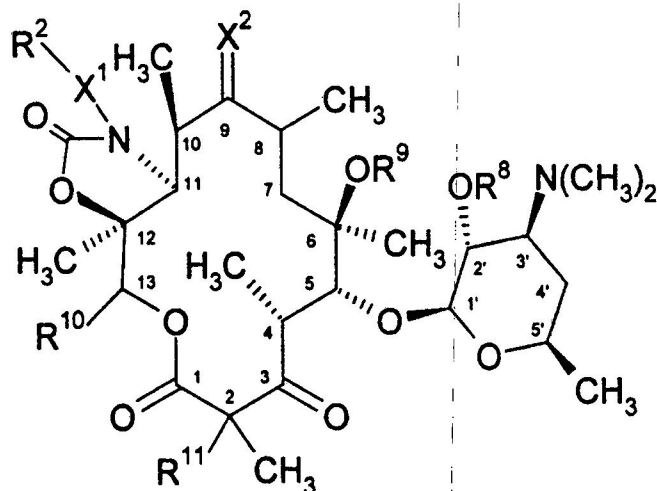
solución SELECTFLUORTM (comercializado por Air Products and Chemicals, Inc., Allentown, Pennsylvania, Estados Unidos de América) (236 mg, 0,87 mmol). Se añadió después de 30 minutos de agitación a -78°C SELECTFLUORTM nuevo (27 mg, 0,076 mmol).
5 Después de otros 30 minutos de agitación a la misma temperatura, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (acetato de etilo) y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente proporcionando 477 mg (93%) de un compuesto que corresponde
10 a la fórmula 31 anterior, salvo porque tenía el grupo hidroxilo de C-2' protegido con un grupo acetilo.

Este material se disolvió en 50 ml de MeOH y se calentó hasta 50°C durante toda la noche. La evaporación del disolvente y la cromatografía sobre SiO₂ proporcionaron el
15 compuesto de fórmula 31 (que corresponde al compuesto de fórmula 2 citado antes en el que R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno H); RMN (CDCl₃, δ) 8,93 (1H, d), 8,42 (1H, dd), 8,04 (1H, dd), 7,57 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 6,13 (1H, s), 4,89 (1H, dd), 4,28 (1H, d), 4,19 (2H, m), 4,07 (1H, d), 3,69
20 (3H, s), 3,66 (1H, s), 3,56 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,24 (1H, m), 2,76 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,36 (6H, s), 1,93 (2H, m), 1,74 (3H, d), 1,76-1,20 (6H, m), 1,49 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,27 (3H, d), 1,22 (3H, d), 1,11 (3H, d), 0,98 (3H, d), 0,83 (3H, t).

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



1

o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^1 es O, $-CR^4R^5-$ o $-NR^4-$;

X^2 es $=O$ u $=NOR^1$;

R^1 es H o alquilo C_1-C_{10} , estando de 1 a 3 átomos de carbono de dicho alquilo opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, S y N, y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por $-C-(O)O(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, alcoxi C_1-C_{10} , alcanóilo C_1-C_{10} , halógeno, nitro, ciano, heterociclilo de 4 a 10 miembros, alquilo C_1-C_{10} , $-NR^4R^5$, arilo C_6-C_{10} , $-S(O)_n(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, siendo n un

número entero que varía de 0 a 2 y $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$;

R^2 es $(\text{CH}_2)_n$ (heterociclo de 4 a 10 miembros) o $-(\text{CH}_2)_n$ (arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$), siendo n un número entero de 0 a 6, estando de 1 a 3 átomos de hidrógeno del resto $-(\text{CH}_2)_n-$ de los grupos R^2 anteriores opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y estando los restos heterocíclicos y arilo de los grupos R^2 anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^3 ;

10 cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{OR}^7$, $-\text{SO}_2\text{-NR}^6\text{R}^7$,
15 $-\text{S}(\text{O})_j$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), siendo j un número entero de 0 a 2, $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_t$ (arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$), $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_q\text{C}(\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^5)_t$ (arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$), $-(\text{CR}^4\text{-R}^5)_q\text{C}(\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(\text{CR}^4\text{-R}^5)_t\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$ (arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$), $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_t\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$ (heterociclo de 4 a
20 10 miembros), $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_q\text{SO}_2(\text{CR}^4\text{R}^5)_t$ (arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$) y $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_q\text{-SO}_2(\text{CR}^4\text{R}^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), siendo cada uno de q y t , independientemente, un número entero de 0 a 5, estando 1 ó 2 átomos de carbono del anillo de los restos heterocíclicos de los grupos R^{10} anteriores opcionalmente
25 sustituidos con un resto oxo ($=\text{O}$) y, estando los restos

alquilo, alquenido, alquinilo, arilo y heterocíclico de los grupos R^{10} anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, -
5 OR^6 , $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-N-R^6R^7$, $-NR^6OR^7$, alquilo C_1-C_6 , alquenido C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , -
(CR^4R^5)_t(arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)$ _t(heterociclo de 4 a 10 miembros), siendo t un número entero de 0 a 5;

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente de
10 H y alquilo C_1-C_6 ;

cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , $-(CR^4R^5)$ _t(arilo C_6-C_{10}), y $-(CR^4R^5)$ _t(heterociclo de 4 a 10 miembros), siendo t un entero de 0 a 5, estando 1 ó 2 átomos de carbono del anillo del grupo heterocíclico
15 opcionalmente sustituidos con un resto oxo (=O), y estando los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los grupos R^6 y R^7 anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, $-NR^4R^5$, trifluorometilo, trifluorometoxi,
20 alquilo C_1-C_6 , alquenido C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , hidroxil y alcoxi C_1-C_6 ;

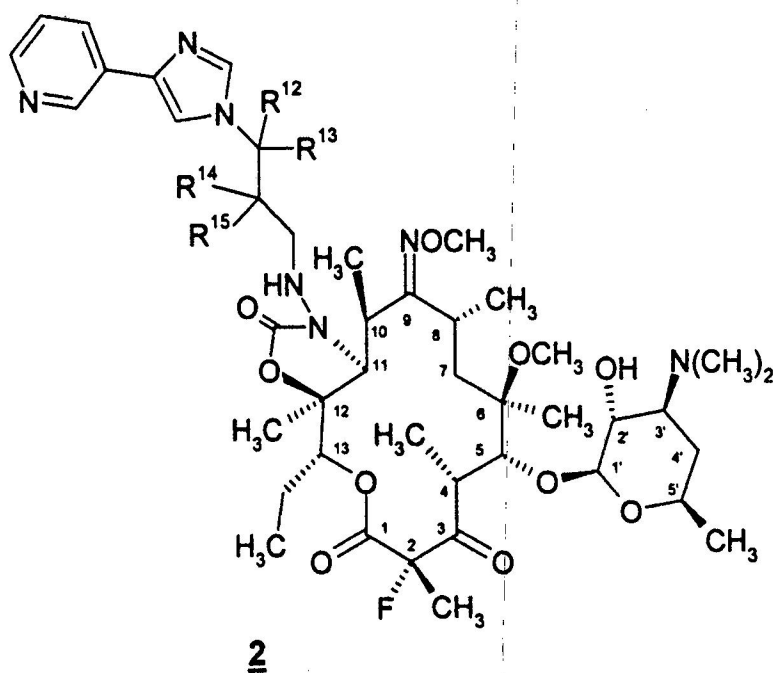
R^8 es H, $-C(O)$ (alquilo C_1-C_6), bencilo, benciloxicarbonilo o (alquil C_1-C_6)₃sililo;

R^9 es alquilo C_1-C_6 ;

25 R^{10} es H o alquilo C_1-C_{10} ; y

R^{11} se selecciona de cloro, bromo, yodo, fluoro y ciano;
con la condición de que cuando X^2 es $=O$, entonces R^{11} es
ciano, o de 1 a 3 átomos de hidrógeno del resto $-(CH_2)_n-$ de
los grupos R^2 citados antes están reemplazados por un
sustituyente seleccionado independientemente de halógeno y
alquilo C_1-C_6 .

2. Un compuesto de fórmula

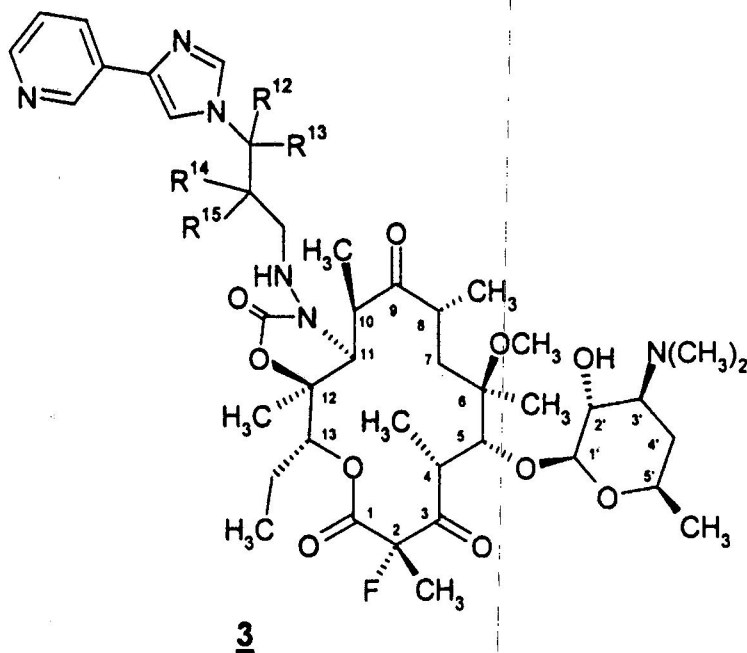


o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables
del mismo, en la que cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} se
selecciona, independientemente, de H, halógeno, metilo y
etilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que
 R^{14} y R^{15} son ambos H y cada uno de R^{12} y R^{13} se selecciona,
independientemente, de H y metilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} es H.

5. Un compuesto de fórmula



15 o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} se selecciona, independientemente, de H, halógeno, metilo y etilo, con la condición de que al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} no sea H.

20 6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R^{14} y R^{15} son ambos H, R^{12} es metilo y R^{13} se selecciona de H y metilo.

7. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno seleccionado de una infección bacteriana, una
25 infección protozoaria, o un trastorno relacionado con una

infección bacteriana o una infección protozoaria en un mamífero, pez o ave, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

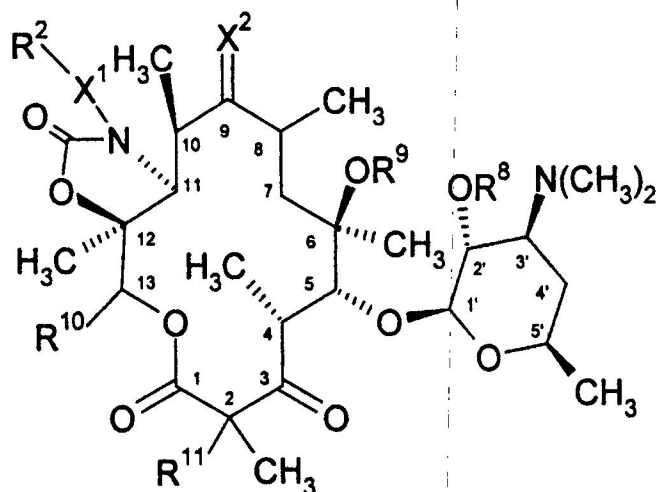
- 5 8. Un procedimiento para tratar un trastorno seleccionado de una infección bacteriana, una infección protozoaria, o un trastorno relacionado con una infección bacteriana o una infección protozoaria en un mamífero, pez o ave, que comprende administrar a dicho mamífero, pez o ave
- 10 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

12

Resumen de la invención

ANTIBIÓTICOS CETÓLIDOS

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula 1



1

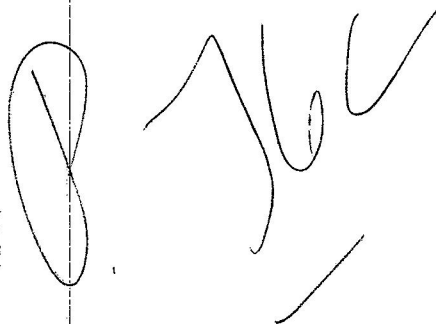
y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que X¹, X², R², R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen en la presente memoria. Los compuestos de fórmula 1 son agentes antibacterianos y antiprotozoarios que se pueden usar para tratar diversas infecciones bacterianas y protozoarias y trastornos relacionados con dichas infecciones. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula 1 y a procedimientos para tratar infecciones bacterianas y protozoarias administrando los compuestos de fórmula 1.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

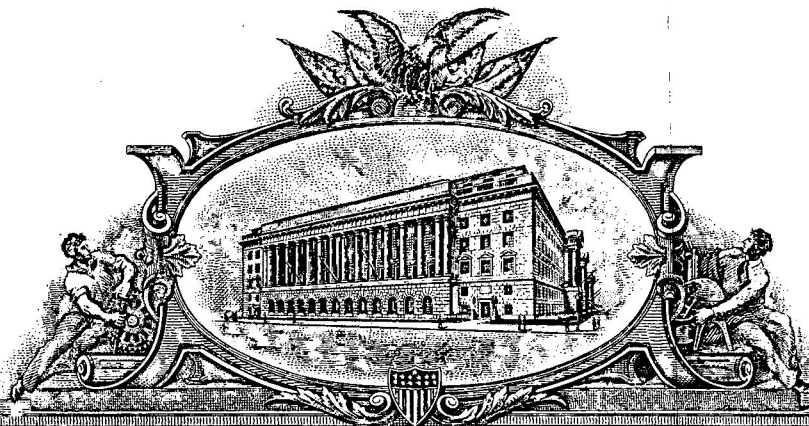
Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 27 DIC. 1999

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID



64



THE UNITED STATES OF AMERICA

**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:
UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE**

United States Patent and Trademark Office

September 21, 1999

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

APPLICATION NUMBER: 60/117,342

FILING DATE: January 27, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

T. Lawrence

**T. LAWRENCE
Certifying Officer**

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

JCS S U PTO		Docket Number		PC 10511	Type a plus sign (+) inside this box	+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)						
LAST NAME		FIRST NAME		MIDDLE INITIAL		RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
McMILLEN		WILLIAM		T.		2-K LAKESIDE DRIVE, LEDYARD, CONNECTICUT 06339
KANEKO		TAKUSHI				398 NORTHWOOD DRIVE, GUILFORD, CONNECTICUT 06437
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)						
KETOLIDE ANTIBIOTICS						
CORRESPONDENCE ADDRESS						
Dr. Peter C. Richardson Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, 20th Fl. New York, NY 10017-5755						
STATE	New York		ZIP CODE	10017-5755	COUNTRY	U.S.A.
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)						
☒ Specification		Number of Pages 21		☒ Claim(s)		Number of Pages 3
☐ Drawing(s)		Number of Sheets		☒ Other (specify) Abstract		1 page
METHOD OF PAYMENT (check one)						
☒ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees. The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.					PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- ☒ No.
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

NATURE BW

DATE: JANUARY 27, 1999

TYPED or PRINTED NAME BRYAN C. ZIELINSKI

REGISTRATION NO: 34,462
(if appropriate)

- ☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

EXPRESS MAIL
NO. EL162026907US

!Declara, 4/97

KETOLIDE ANTIBIOTICS

10

15

20

The present invention relates to compounds of the formula



1

EXPRESS MAIL
NO. EL162026 907US

5 and to pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, wherein:

X^1 is O, $-CR^4R^5$ - or $-NR^4$ -;

X^2 is $=O$ or $=NOR^1$;

R^1 is H or C_1 - C_{10} alkyl, wherein 1 to 3 carbons of said alkyl are optionally replaced by a heteroatom selected from O, S and N, and said alkyl is optionally substituted by 1 to 3
10 substituents independently selected from the group consisting of $-C(O)O(C_1-C_{10}$ alkyl), C_1 - C_{10} alkoxy, C_1 - C_{10} alkanoyl, halo, nitro, cyano, 4-10 membered heterocyclyl, C_1 - C_{10} alkyl, $-NR^4R^5$, C_6 - C_{10} aryl, $-S(O)_n(C_1-C_{10}$ alkyl) wherein n is an integer ranging from 0 to 2, and $-SO_2NR^4R^5$;

R^2 is $-(CH_2)_n(4-10$ membered heterocyclic) or $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ aryl), wherein n is an integer from 0 to 6, from 1 to 3 hydrogen atoms of the $-(CH_2)_n$ moiety of the foregoing R^2
15 groups are optionally replaced with a substituent independently selected from halo and C_1 - C_6 alkyl, and the heterocyclic and aryl moieties of the foregoing R^2 groups are optionally substituted with 1 to 4 R^3 groups;

each R^3 is independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, azido, hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-C(O)R^6$,
20 $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6C(O)NR^1R^7$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_j(C_1-C_6$ alkyl) wherein j is an integer from 0 to 2, $-(CR^1R^2)_l(C_6-C_{10}$ aryl), $-(CR^4R^5)_l(4-10$ membered heterocyclic), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t(C_6-C_{10}$ aryl), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t(4-10$ membered heterocyclic), $-(CR^4R^5)_qO(CR^4R^5)_t(C_6-C_{10}$ aryl), $-(CR^4R^5)_qO(CR^4R^5)_t(4-10$ membered heterocyclic), $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t(C_6-C_{10}$ aryl), and
25 $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t(4-10$ membered heterocyclic), wherein q and t are each independently an integer from 0 to 5, 1 or 2 ring carbon atoms of the heterocyclic moieties of the foregoing R^{10} groups are optionally substituted by an oxo ($=O$) moiety, and the alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R^{10} groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy,
30 azido, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-(CR^4R^5)_l(C_6-C_{10}$ aryl), and $-(CR^4R^5)_l(4-10$ membered heterocyclic), wherein t is an integer from 0 to 5;

each R^4 and R^5 is independently selected from H and C_1 - C_6 alkyl;

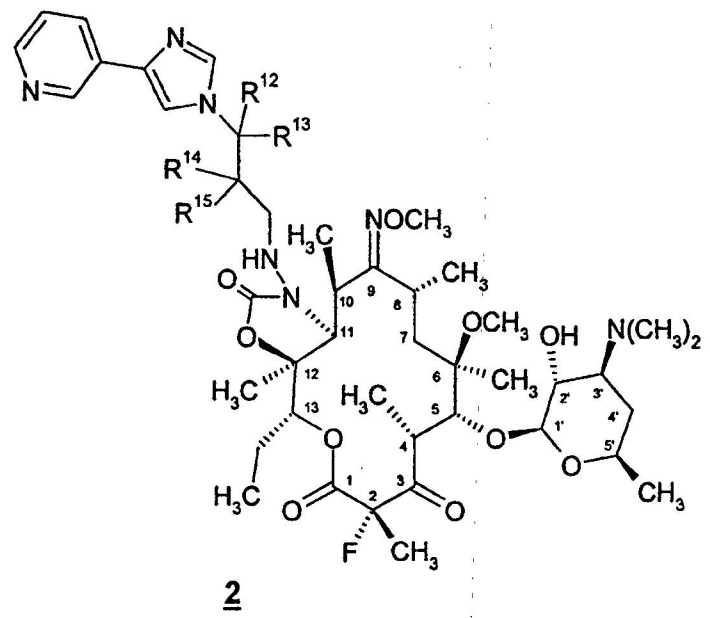
each R^6 and R^7 is independently selected from H, C_1 - C_6 alkyl, $-(CR^4R^5)_l(C_6-C_{10}$ aryl),
35 and $-(CR^4R^5)_l(4-10$ membered heterocyclic), wherein t is an integer from 0 to 5, 1 or 2 ring carbon atoms of the heterocyclic group are optionally substituted by an oxo ($=O$) moiety, and the alkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R^6 and R^7 groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, $-NR^4R^5$, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, hydroxy, and C_1 - C_6
40 alkoxy;

R^8 is H, $-C(O)(C_1-C_6$ alkyl), benzyl, benzyloxycarbonyl or $(C_1-C_6$ alkyl)₃silyl;

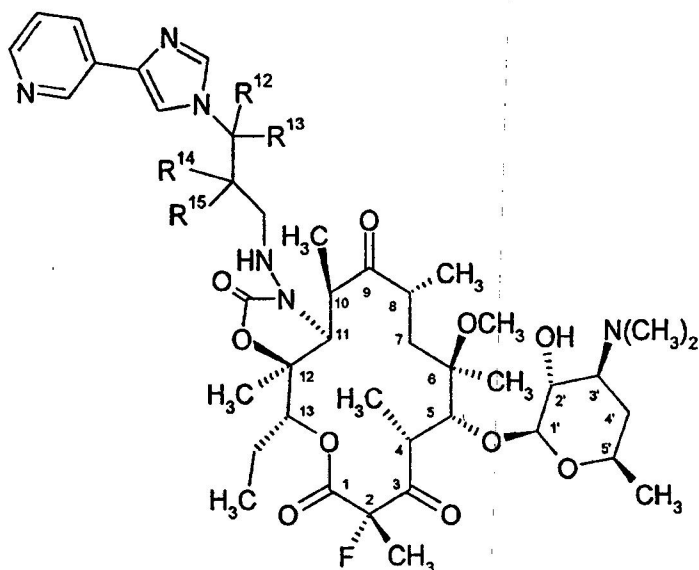
69

- 5 R^9 is C_1-C_6 alkyl;
 R^{10} is H or C_1-C_{10} alkyl; and
 R^{11} is selected from chloro, bromo, iodo, fluoro, and cyano;
 with the proviso that where X^2 is $=O$ then the R^{11} is cyano or from 1 to 3 hydrogen
 10 atoms of the $-(CH_2)_n-$ moiety of the R^2 groups recited above are replaced with a substituent
 independently selected from halo and C_1-C_6 alkyl.

Specific embodiments of the present invention include compounds of formula 2 (which is a specific embodiment within the genus of formula 1)



- wherein R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{15} are each independently selected from H, halo, methyl and ethyl.
- 15 More specific embodiments include the compounds of formula 2 wherein R^{14} and R^{15} are both H and R^{12} and R^{13} are each independently selected from H and methyl. In a preferred embodiment of the compounds of formula 2, R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{15} are each H.
- Other specific embodiments of the present invention include compounds of formula 3 (which is a specific embodiment within the genus of formula 1)



3

wherein R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{15} are each independently selected from H, halo, methyl and ethyl with the proviso that at least one of R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{15} is not H. More specific embodiments include the compounds of formula **3** wherein R^{14} and R^{15} are both H, R^{12} is methyl, and R^{13} is selected from H and methyl.

The invention also relates to a pharmaceutical composition for the treatment of a bacterial infection or a protozoa infection, or a disorder related to a bacterial or protozoal infection, in a mammal, fish, or bird, which comprises a therapeutically effective amount of a compound of formula **1**, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The invention also relates to a method of treating a bacterial infection or a protozoal infection, or a disorder related to a bacterial or protozoal infection, in a mammal, fish, or bird which comprises administering to said mammal, fish or bird a therapeutically effective amount of a compound of formula **1** or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The term "treating", as used herein, unless otherwise indicated, means reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

As used herein, unless otherwise indicated, the terms or phrases "bacterial infection(s)", "protozoal infection(s)", and "disorders related to bacterial infections or protozoal infections" include the following: pneumonia, otitis media, sinusitis, bronchitis, tonsillitis, and mastoiditis related to infection by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E.*

- 5 *casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, or *Peptostreptococcus* spp.; pharyngitis, rheumatic fever, and glomerulonephritis related to infection by *Streptococcus pyogenes*, Groups C and G streptococci, *Corynebacterium diphtheriae*, or *Actinobacillus haemolyticum*; respiratory tract infections related to infection by *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, or *Chlamydia pneumoniae*; blood and
- 10 tissue infections, including endocarditis and osteomyelitis, caused by *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, including strains resistant to known antibacterials such as, but not limited to, beta-lactams, vancomycin, aminoglycosides, quinolones, chloramphenicol, tetracyclines and macrolides; uncomplicated skin and soft tissue infections and abscesses, and puerperal fever related to infection by *Staphylococcus aureus*,
- 15 coagulase-negative staphylococci (i.e., *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, Streptococcal groups C-F (minute-colony streptococci), viridans streptococci, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp., or *Bartonella henselae*; uncomplicated acute urinary tract infections related to infection by *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococcal species, or *Enterococcus* spp.; urethritis and cervicitis;
- 20 sexually transmitted diseases related to infection by *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, or *Neisseria gonorrhoeae*; toxin diseases related to infection by *S. aureus* (food poisoning and toxic shock syndrome), or Groups A, B, and C streptococci; ulcers related to infection by *Helicobacter pylori*; systemic febrile syndromes related to infection by *Borrelia recurrentis*; Lyme disease related to infection by *Borrelia*
- 25 *burgdorferi*; conjunctivitis, keratitis, and dacrocystitis related to infection by *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, or *Listeria* spp.; disseminated *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease related to infection by *Mycobacterium avium*, or *Mycobacterium intracellulare*; infections caused by *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, or *M. chelonae*; gastroenteritis related
- 30 to infection by *Campylobacter jejuni*; intestinal protozoa related to infection by *Cryptosporidium* spp.; odontogenic infection related to infection by viridans streptococci; persistent cough related to infection by *Bordetella pertussis*; gas gangrene related to infection by *Clostridium perfringens* or *Bacteroides* spp.; and atherosclerosis or cardiovascular disease related to infection by *Helicobacter pylori* or *Chlamydia pneumoniae*. Bacterial infections and protozoal infections, and
- 35 disorders related to such infections, which may be treated or prevented in animals include the following: bovine respiratory disease related to infection by *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, or *Bordetella* spp.; cow enteric disease related to infection by *E. coli* or protozoa (i.e., coccidia, cryptosporidia, etc.); dairy cow mastitis related to infection by *S. aureus*, *Strep. uberis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Klebsiella* spp.,
- 40 *Corynebacterium*, or *Enterococcus* spp.; swine respiratory disease related to infection by *A. pleuro.*, *P. multocida*, or *Mycoplasma* spp.; swine enteric disease related to infection by *E. coli*,

5 *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella*, or *Serpulina hyodysenteriae*; cow footrot related to infection by *Fusobacterium* spp.; cow metritis related to infection by *E. coli*; cow hairy warts related to infection by *Fusobacterium necrophorum* or *Bacteroides nodosus*; cow pink-eye related to infection by *Moraxella bovis*; cow premature abortion related to infection by protozoa (i.e. neosporium); urinary tract infection in dogs and cats related to infection by *E. coli*; skin and soft
10 tissue infections in dogs and cats related to infection by *S. epidermidis*, *S. intermedius*, coagulase neg. *Staphylococcus* or *P. multocida*; and dental or mouth infections in dogs and cats related to infection by *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, or *Prevotella*. Other bacterial infections and protozoal infections, and disorders related to such infections, which may be
15 treated or prevented in accord with the method of the present invention are referred to in J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26th Edition, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

The term "halo", as used herein, unless otherwise indicated, includes fluoro, chloro, bromo or iodo. Preferred halo groups are fluoro, chloro and bromo.

20 The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having cyclic, straight and/or branched moieties. It is to be understood that to include cyclic moieties, the alkyl group must include at least 3 carbon atoms.

The term "alkenyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl groups as defined above having at least one carbon-carbon double bond at some point in the alkyl chain.

25 The term "alkynyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl groups as defined above having at least one carbon-carbon triple bond at some point in the alkyl chain.

The term "aryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen, such as phenyl or naphthyl.

The term "4-10 membered heterocyclic", as used herein, unless otherwise indicated,
30 includes aromatic and non-aromatic heterocyclic groups containing one or more heteroatoms each selected from O, S and N, wherein each heterocyclic group has from 4-10 atoms in its ring system. Non-aromatic heterocyclic groups include groups having only 4 atoms in their ring system, but aromatic heterocyclic groups must have at least 5 atoms in their ring system. The heterocyclic groups include benzo-fused ring systems and ring systems substituted with one or more oxo
35 moieties. An example of a 4 membered heterocyclic group is azetidiny (derived from azetidine). An example of a 5 membered heterocyclic group is thiazolyl and an example of a 10 membered heterocyclic group is quinolinyl. Examples of non-aromatic heterocyclic groups are pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperaziny, azetidiny, oxetanyl, thietanyl,
40 homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepiny, diazepiny, thiazepiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, 2-pyrroliny, 3-pyrroliny, indoliny, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-

5 dioxolanyl, pyrazolanyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolanyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl and quinoliziny. Examples of aromatic heterocyclic groups are pyridinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolanyl, isoquinolanyl, indolyl, 10 benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolanyl, indazolyl, indoliziny, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolanyl, quinoxalanyl, naphthyridinyl, and furopyridinyl. The foregoing groups, as derived from the compounds listed above, may be C-attached or N-attached where such is possible. For instance, a group derived from pyrrole may be 15 pyrrol-1-yl (N-attached) or pyrrol-3-yl (C-attached).

The phrase "pharmaceutically acceptable salt(s)", as used herein, unless otherwise indicated, includes salts of acidic or basic groups which may be present in the compounds of formula 1. The compounds of formula 1 that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The acids that may be used to prepare 20 pharmaceutically acceptable acid addition salts of such basic compounds of formula 1 are those that form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the acetate, benzenesulfonate, benzoate, bicarbonate, bisulfate, bitartrate, borate, bromide, calcium edetate, camsylate, carbonate, chloride, clavulanate, citrate, dihydrochloride, edetate, edisylate, estolate, esylate, ethylsuccinate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, 25 glycolylarsanilate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, iodide, isothionate, lactate, lactobionate, laurate, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, oleate, oxalate, pamoate (embonate), palmitate, pantothenate, phosphate/diphosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, subacetate, succinate, tannate, tartrate, teoclate, tosylate, triethiodode, and valerate salts.

30 Those compounds of the formula 1 that are acidic in nature, are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts.

The present invention also includes all radiolabelled forms of the compounds of formula 1, and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein the radiolabel is selected from ³H, ¹¹C and 35 ¹⁴C. Such radiolabelled compounds are useful as research or diagnostic tools.

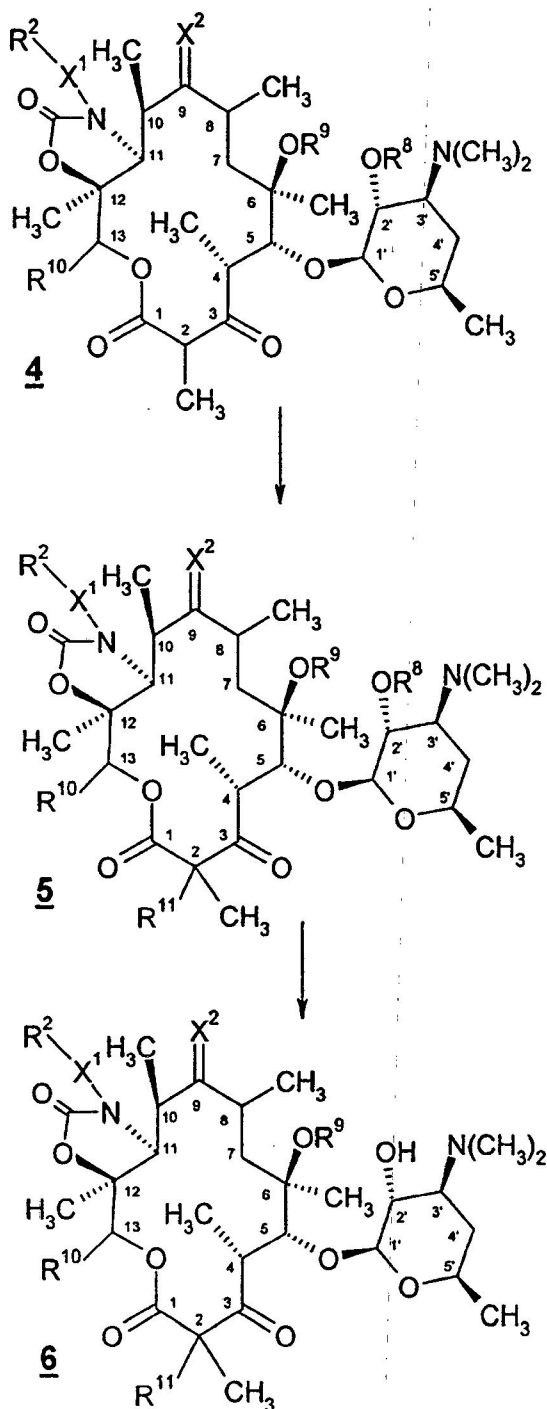
Certain compounds of formula 1 may have asymmetric centers and therefore exist in different enantiomeric forms. This invention relates to the use of all optical isomers and stereoisomers of the compounds of formula 1 and mixtures thereof. In particular, the invention includes both the E and Z isomers of the -OR¹ group (where X² is =NOR¹) connected to the 40 nitrogen of the oxime moiety at C-9 of the macrolide ring of formula 1.

5

Detailed Description of the Invention

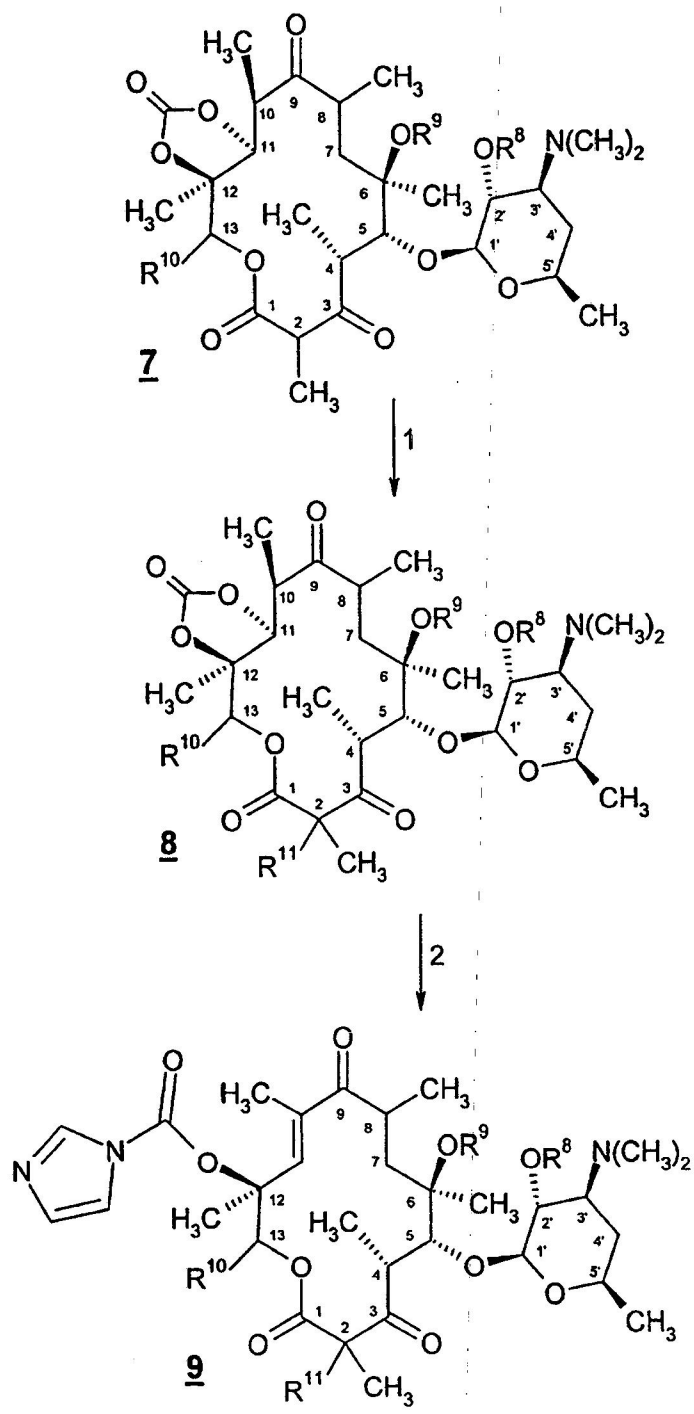
The preparation of the compounds of the present invention is illustrated in the following Schemes.

Scheme 1



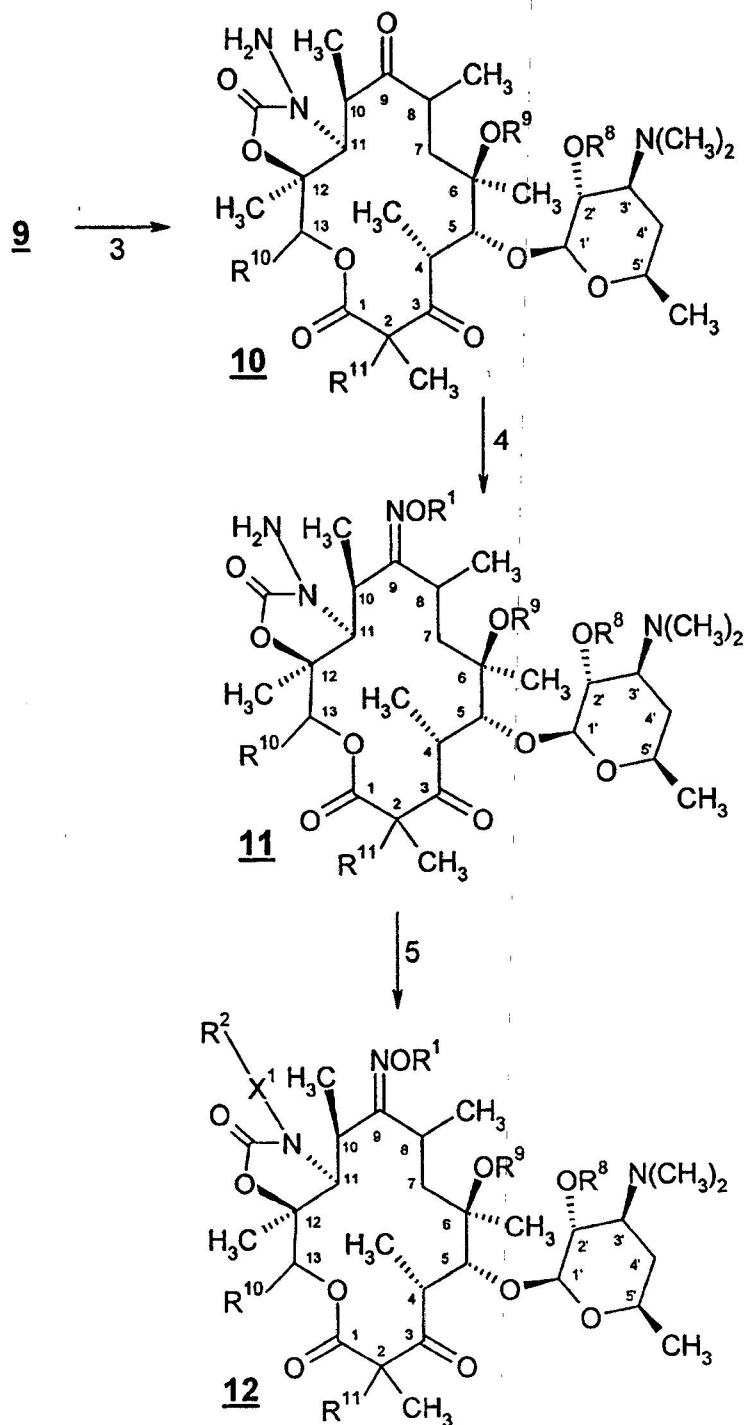
5

Scheme 2



5

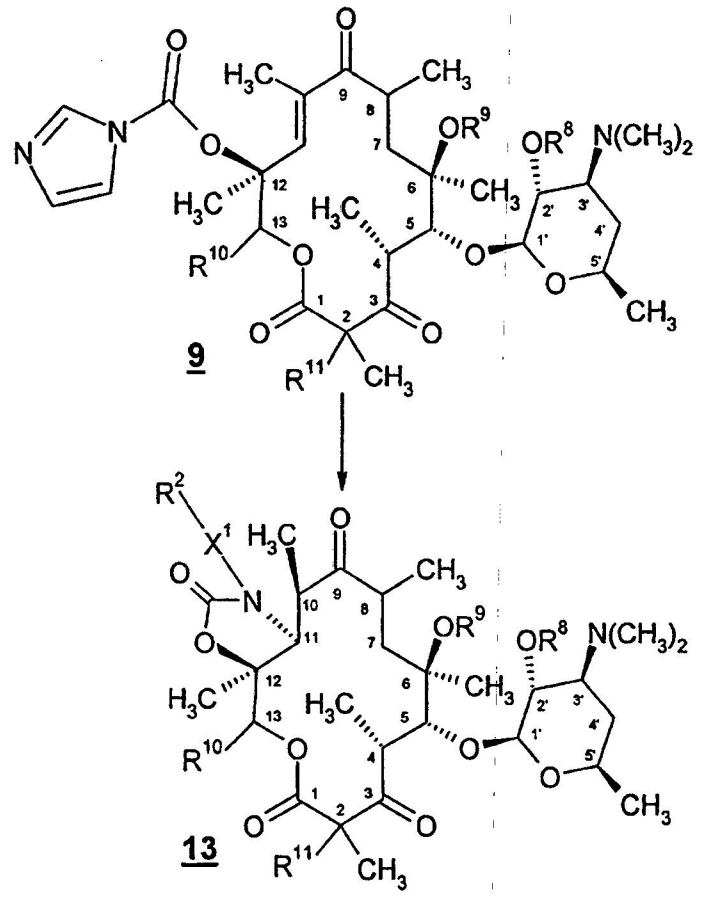
Scheme 2 continued



77 ~~77~~

5

Scheme 3



664210" etc 7709

The preparation of the compounds of the present invention is illustrated in the above schemes. Starting materials and/or final compounds of formula 1 wherein R¹⁰ is a moiety other than ethyl within the definition of R¹⁰ provided above may be prepared as described in PCT published applications WO 98/01571 (Biotica Tech. Ltd. and Pfizer Inc.) and WO 98/01546 (assigned to Biotica Tech. Ltd.). Other specific methods that relate to the synthesis of the compounds of the present invention are referred to in PCT international patent application publication number WO 98/38199 (published September 3, 1998), PCT international patent application publication number WO 98/56800 (published December 17, 1998), United States provisional patent application number 60/101,263 (filed September 22, 1998), United States provisional patent application number 60/111,728 (filed December 10, 1998), European patent application number EP 487,411, and European patent application number EP 799,833. In the above Schemes, all substituents are as defined for formula 1 referred to above except otherwise indicated.

The starting materials may or may not require proper functional group protection before various modifications can take place, and deprotection after desired modifications are complete.

20 The most commonly used protecting groups for amino moieties in the macrolide compounds of this invention are benzyloxycarbonyl (Cbz) and t-butyloxycarbonyl (Boc) groups. Hydroxyl groups are generally protected as acetates, Cbz carbonates or with a trialkylsilyl group. The C-2' hydroxyl group is a potentially reactive hydroxyl group among the numerous hydroxyl groups present in macrolide compounds of the type claimed herein. The C-2' hydroxyl group is
25 selectively protected by treating the compound with one equivalent of acetic anhydride in dichloromethane in the absence of external base. This process selectively converts the C-2' hydroxyl group into the corresponding acetate. The hydroxyl protecting group can be removed by treating the compound with methanol at a temperature ranging from about 0°C to 40°C to about 65°C for 10 to 48 hours. Other methods of selective protection and deprotection are
30 familiar to those skilled in the art.

With reference to Scheme 1, the compound of formula 5, wherein R¹¹ is a halo group and all other substituents are as defined above, may be prepared by treating the compound of formula 4 with a base, such as sodium hydride, potassium hydride, potassium hexamethyldisilazide (KHMDs), pyridine, sodium carbonate, or lithium diisopropylamide, preferably KHMDs, and a halogenating agent, such as N-fluorobenzenesulfoimide, SELECTFLUOR™ (marketed by Air Products and Chemicals, Inc., Allentown, Pennsylvania, United States of America) for fluorination, pyridinium tribromide or cyanogen bromide for bromination, or hexachloroethane for chlorination, in a solvent, such as in N,N-dimethylformamide (DMF), tetrahydrofuran (THF), CH₂Cl₂, or N-methylpyrrolidone, or a mixture of the foregoing solvents, preferably DMF. The reaction temperature, which is highly dependent on the reagent used, can be from -78°C to 60°C. In this step, R⁸ is preferably a hydroxy

5 protecting group such as an acetyl group, a benzyl group, or a trialkylsilyl group. To provide the compound of formula 6, deprotection of the C-2' hydroxy may proceed using methanol if R^8 is an acetyl group, hydrogenation if R^8 is an benzyl group, or fluoride anion, such as tetrabutylammonium fluoride, if R^8 is a trialkylsilyl group. The compound of formula 6 corresponds to the compound of formula 1 wherein R^8 is H.

10 Scheme 2 illustrates a method of preparing the compounds of the present invention by introducing the R^{11} group at an early step in the synthesis of the final compounds. In step 1 of Scheme 2, a R^{11} halo group may be introduced according to essentially the same procedure described above for Scheme 1. In step 2 of Scheme 2, the compound of formula 9 may be prepared by treating the compound of formula 8 with a base such as 1,8-
15 diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU) and 1,1'-carbonyl-diimidazole (CDI) in methylene chloride. Treatment of the compound of formula 9 with hydrazine in acetonitrile at about 60°C provides the cyclic carbazate of formula 10. Treatment of the compound formula 10 with O-alkylhydroxyamine in ethanol provides the oxime of formula 11. A reductive amination with an appropriate aldehyde of the formula $R^2-X^1-C(O)H$ and deprotection, if desired, of the C-2'
20 hydroxy group provides the compound of the formula 12 which corresponds to the compound of the formula 1 wherein X^2 is $=NOR^1$.

Scheme 3 illustrates preparing compounds of the formula 13 which correspond to compounds of the formula 1 wherein X_2 is $=O$. In this process, the compound of formula 9 may be prepared as described above. The compound of formula 9 may be converted to the
25 compound of formula 13 as described above in reference to steps 3 and 5 of Scheme 2.

The compounds of the present invention may have asymmetric carbon atoms. Such diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods known to those skilled in the art, for example, by chromatography or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the
30 enantiomeric mixtures into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., alcohol), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. All such isomers, including diastereomeric mixtures and pure enantiomers are considered as part of the invention.

The compounds of formula 1 that are basic in nature are capable of forming a wide variety
35 of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the compound of formula 1 from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the latter free base to a pharmaceutically acceptable
40 acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen

80

5 mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained. The desired acid salt can also be precipitated from a solution of the free base in an organic solvent by adding to the solution an appropriate mineral or organic acid.

Those compounds of the formula 1 that are acidic in nature are capable of forming base
10 salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts may be prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the acidic compounds of formula 1. Such non-toxic base salts include those
15 derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium calcium and magnesium, etc. These salts can be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the
20 desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum yields of the desired final product.

The activity of the compounds of the present invention against bacterial and protozoa
25 pathogens is demonstrated by the compound's ability to inhibit growth of defined strains of human (Assay I) or animal (Assays II and III) pathogens.

Assay I

Assay I, described below, employs conventional methodology and interpretation criteria and is designed to provide direction for chemical modifications that may lead to compounds that
30 circumvent defined mechanisms of macrolide resistance. In Assay I, a panel of bacterial strains is assembled to include a variety of target pathogenic species, including representatives of macrolide resistance mechanisms that have been characterized. Use of this panel enables the chemical structure/activity relationship to be determined with respect to potency, spectrum of activity, and structural elements or modifications that may be necessary to obviate resistance
35 mechanisms. Bacterial pathogens that comprise the screening panel are shown in the table below. In many cases, both the macrolide-susceptible parent strain and the macrolide-resistant strain derived from it are available to provide a more accurate assessment of the compound's ability to circumvent the resistance mechanism. Strains that contain the gene with the designation of *ermA/ermB/ermC* are resistant to macrolides, lincosamides, and streptogramin B
40 antibiotics due to modifications (methylation) of 23S rRNA molecules by an Erm methylase, thereby generally prevent the binding of all three structural classes. Two types of macrolide

- 5 efflux have been described; *msrA* encodes a component of an efflux system in staphylococci that prevents the entry of macrolides and streptogramins while *mefA/E* encodes a transmembrane protein that appears to efflux only macrolides. Inactivation of macrolide antibiotics can occur and can be mediated by either a phosphorylation of the 2'-hydroxyl (*mph*) or by cleavage of the macrocyclic lactone (esterase). The strains may be characterized using
- 10 conventional polymerase chain reaction (PCR) technology and/or by sequencing the resistance determinant. The use of PCR technology in this application is described in J. Sutcliffe et al., "Detection Of Erythromycin-Resistant Determinants By PCR", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 40(11), 2562-2566 (1996). The assay is performed in microtiter trays and interpreted according to Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests -
- 15 Sixth Edition; Approved Standard, published by The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) guidelines; the minimum inhibitory concentration (MIC) is used to compare strains. Compounds are initially dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO) as 40 mg/ml stock solutions.

Strain Designation	Macrolide Resistance Mechanism(s)
Staphylococcus aureus 1116	susceptible parent
Staphylococcus aureus 1117	ermB
Staphylococcus aureus 0052	susceptible parent
Staphylococcus aureus 1120	ermC
Staphylococcus aureus 1032	msrA, mph, esterase
Staphylococcus hemolyticus 1006	msrA, mph
Streptococcus pyogenes 0203	susceptible parent
Streptococcus pyogenes 1079	ermB
Streptococcus pyogenes 1062	susceptible parent
Streptococcus pyogenes 1061	ermB
Streptococcus pyogenes 1064	ermB
Streptococcus agalactiae 1024	susceptible parent
Streptococcus agalactiae 1023	ermB
Streptococcus pneumoniae 1016	susceptible
Streptococcus pneumoniae 1046	ermB
Streptococcus pneumoniae 1095	ermB
Streptococcus pneumoniae 1175	mefE
Streptococcus pneumoniae 0085	susceptible
Haemophilus influenzae 0131	susceptible
Moraxella catarrhalis 0040	susceptible
Moraxella catarrhalis 1055	erythromycin intermediate resistance

82

Escherichia coli 0266	susceptible
-----------------------	-------------

5

Assay II is utilized to test for activity against *Pasteurella multocida* and Assay III is utilized to test for activity against *Pasteurella haemolytica*.

Assay II

This assay is based on the liquid dilution method in microliter format. A single colony of *P. multocida* (strain 59A067) is inoculated into 5 ml of brain heart infusion (BHI) broth. The test compounds are prepared by solubilizing 1 mg of the compound in 125 μ l of dimethylsulfoxide (DMSO). Dilutions of the test compound are prepared using uninoculated BHI broth. The concentrations of the test compound used range from 200 μ g/ml to 0.098 μ g/ml by two-fold serial dilutions. The *P. multocida* inoculated BHI is diluted with uninoculated BHI broth to make a 10^4 cell suspension per 200 μ l. The BHI cell suspensions are mixed with respective serial dilutions of the test compound, and incubated at 37°C for 18 hours. The minimum inhibitory concentration (MIC) is equal to the concentration of the compound exhibiting 100% inhibition of growth of *P. multocida* as determined by comparison with an uninoculated control.

Assay III

This assay is based on the agar dilution method using a Steers Replicator. Two to five colonies isolated from an agar plate are inoculated into BHI broth and incubated overnight at 37°C with shaking (200 rpm). The next morning, 300 μ l of the fully grown *P. haemolytica* preculture is inoculated into 3 ml of fresh BHI broth and is incubated at 37°C with shaking (200 rpm). The appropriate amounts of the test compounds are dissolved in ethanol and a series of two-fold serial dilutions are prepared. Two ml of the respective serial dilution is mixed with 18 ml of molten BHI agar and solidified. When the inoculated *P. haemolytica* culture reaches 0.5 McFarland standard density, about 5 μ l of the *P. haemolytica* culture is inoculated onto BHI agar plates containing the various concentrations of the test compound using a Steers Replicator and incubated for 18 hours at 37°C. Initial concentrations of the test compound range from 100-200 μ g/ml. The MIC is equal to the concentration of the test compound exhibiting 100% inhibition of growth of *P. haemolytica* as determined by comparison with an uninoculated control.

The in vivo activity of the compounds of formula 1 can be determined by conventional animal protection studies well known to those skilled in the art, usually carried out in mice.

Mice are allotted to cages (10 per cage) upon their arrival, and allowed to acclimate for a minimum of 48 hours before being used. Animals are inoculated with 0.5 ml of a 3×10^3 CFU/ml bacterial suspension (*P. multocida* strain 59A006) intraperitoneally. Each experiment has at least 3 non-medicated control groups including one infected with 0.1X challenge dose and two infected with 1X challenge dose; a 10X challenge data group may also be used. Generally, all mice in a given study can be challenged within 30-90 minutes, especially if a repeating syringe (such as a

5 Cornwall® syringe) is used to administer the challenge. Thirty minutes after challenging has begun, the first compound treatment is given. It may be necessary for a second person to begin compound dosing if all of the animals have not been challenged at the end of 30 minutes. The routes of administration are subcutaneous or oral doses. Subcutaneous doses are administered into the loose skin in the back of the neck whereas oral doses are given by means of a feeding
10 needle. In both cases, a volume of 0.2 ml is used per mouse. Compounds are administered 30 minutes, 4 hours, and 24 hours after challenge. A control compound of known efficacy administered by the same route is included in each test. Animals are observed daily, and the number of survivors in each group is recorded. The *P. multocida* model monitoring continues for 96 hours (four days) post challenge.

15 The PD₅₀ is a calculated dose at which the compound tested protects 50% of a group of mice from mortality due to the bacterial infection which would be lethal in the absence of drug treatment.

The compounds of formula 1, and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof (hereinafter "the active compounds"), may be administered through oral, parenteral, topical,
20 or rectal routes in the treatment or prevention of bacterial or protozoa infections. In general, these compounds are most desirably administered in dosages ranging from about 0.2 mg per kg body weight per day (mg/kg/day) to about 200 mg/kg/day in single or divided doses (i.e., from 1 to 4 doses per day), although variations will necessarily occur depending upon the species, weight and condition of the subject being treated and the particular route of administration chosen. However,
25 a dosage level that is in the range of about 4 mg/kg/day to about 50 mg/kg/day is most desirably employed. Variations may nevertheless occur depending upon the species of mammal, fish or bird being treated and its individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may
30 be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The active compounds may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by the routes previously indicated, and such
35 administration may be carried out in single or multiple doses. More particularly, the active compounds may be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like.
40 Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or

- 5 flavored. In general, the active compounds are present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch),
10 alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred
15 materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active compound may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of an active compound in either sesame or peanut
20 oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intraarticular, intramuscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical
25 techniques well known to those skilled in the art.

Additionally, it is also possible to administer the active compounds of the present invention topically and this may be done by way of creams, jellies, gels, pastes, patches, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

For administration to animals other than humans, such as cattle or domestic animals, the
30 active compounds may be administered in the feed of the animals or orally as a drench composition.

The active compounds may also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine or
35 phosphatidylcholines.

The active compounds may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamide phenyl, polyhydroxyethylaspartamide-phenol, or polyethyleneoxide-polylysine substituted with palmitoyl residues. Furthermore, the active
40 compounds may be coupled to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, polylactic acid, polyglycolic acid, copolymers of polylactic and

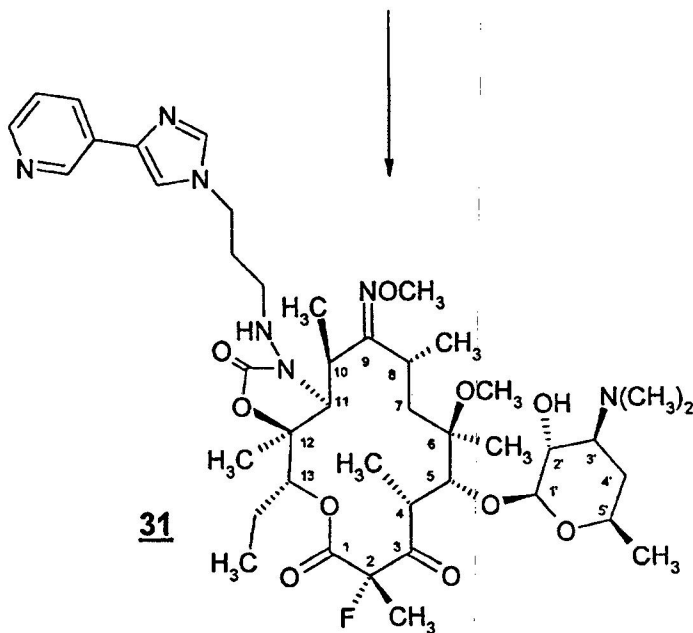
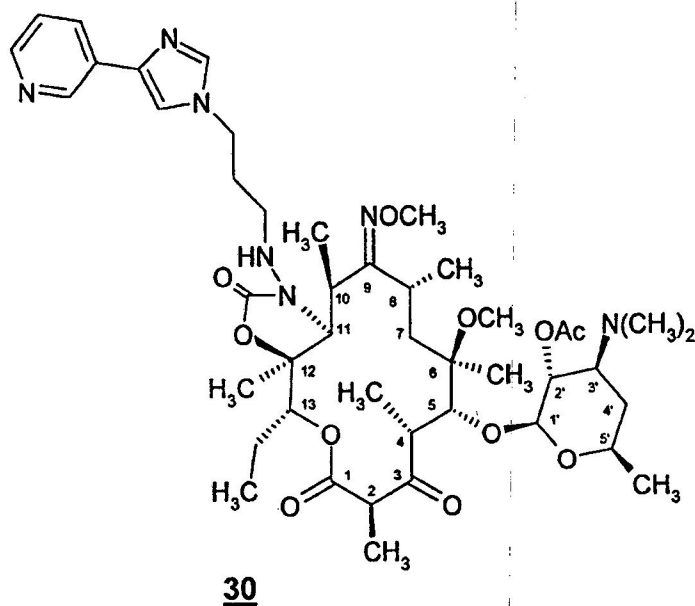
~~85~~

- 5 polyglycolic acid, polyepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacrylates and cross-linked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

The Examples provided below illustrate specific embodiments of the invention, but the invention is not limited in scope to the Examples specifically exemplified.

- 10 The Example provided below illustrates a specific embodiment of the invention, but the invention is not limited in scope to the Example specifically exemplified. In the following example, "Ac" represents an acetyl group, "Me" represents a methyl group, and "Et" represents an ethyl group.

662210-248 P.03



Example 1

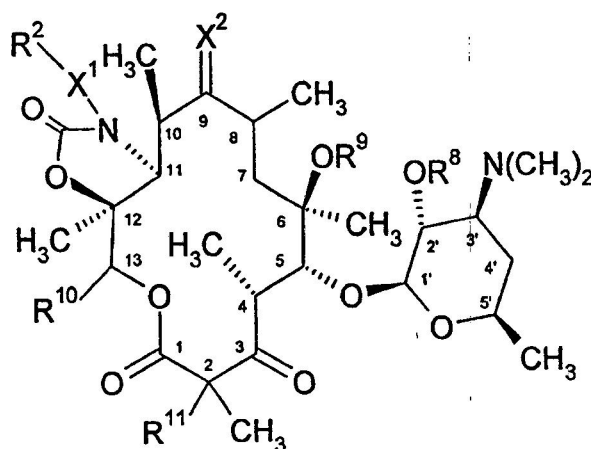
To a solution containing the compound of formula 30 above (wherein "Ac" represents an acetyl group)(513 mg, 0.58 mmol) in 5.8 mL of DMF were added at -78°C 1.74 mL of 0.5 M solution of KHMDS in toluene (0.87 mmol). SELECTFLUOR™ (marketed by Air Products and Chemicals, Inc., Allentown, Pennsylvania, United States of America)(236 mg , 0.87 mmol) was added to this solution after 30 minutes of stirring at -78°C. Fresh SELECTFLUOR™ (27 mg,

This material was dissolved in 50 mL of MeOH and warmed to 50°C overnight. Evaporation of the solvent and chromatography on SiO₂ gave the compound of formula **31** (which corresponds to the compound of formula **2** referred to above wherein R¹², R¹³, R¹⁴ and R¹⁵ are each H); NMR (CDCl₃, δ) 8.93 (1H, d), 8.42 (1H, dd), 8.04 (1H, dd), 7.57 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 6.13 (1H, s), 4.89 (1H, dd), 4.28 (1H, d), 4.19 (2H, m), 4.07 (1H, d), 3.69 (3H, s), 3.66 (1H, s), 3.56 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.24 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.36 (6H, s), 1.93 (2H, m), 1.74 (3H, d), 1.76-1.20 (6H, m), 1.49 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.27 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.11 (3H, d), 0.98 (3H, d), 0.83 (3H, t).

10 This material was dissolved in 50 mL of MeOH and warmed to 50°C overnight. Evaporation of the solvent and chromatography on SiO₂ gave the compound of formula **31** (which corresponds to the compound of formula **2** referred to above wherein R¹², R¹³, R¹⁴ and R¹⁵ are each H); NMR (CDCl₃, δ) 8.93 (1H, d), 8.42 (1H, dd), 8.04 (1H, dd), 7.57 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 6.13 (1H, s), 4.89 (1H, dd), 4.28 (1H, d), 4.19 (2H, m), 4.07 (1H, d), 3.69 (3H, s), 3.66 (1H, s), 3.56 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.24 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.36 (6H, s), 1.93 (2H, m), 1.74 (3H, d), 1.76-1.20 (6H, m), 1.49 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.27 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.11 (3H, d), 0.98 (3H, d), 0.83 (3H, t).

CLAIMS

1. A compound of the formula



1

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

X^1 is O, $-CR^4R^5$ or $-NR^4$;

X^2 is $=O$ or $=NOR^1$;

R^1 is H or C_1 - C_{10} alkyl, wherein 1 to 3 carbons of said alkyl are optionally replaced by a heteroatom selected from O, S and N, and said alkyl is optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of $-C(O)O(C_1$ - C_{10} alkyl), C_1 - C_{10} alkoxy, C_1 - C_{10} alkanoyl, halo, nitro, cyano, 4-10 membered heterocyclyl, C_1 - C_{10} alkyl, $-NR^4R^5$, C_6 - C_{10} aryl, $-S(O)_n(C_1$ - C_{10} alkyl) wherein n is an integer ranging from 0 to 2, and $-SO_2NR^4R^5$,

R^2 is $-(CH_2)_n(4$ -10 membered heterocyclic) or $-(CH_2)_n(C_6$ - C_{10} aryl), wherein n is an integer from 0 to 6, from 1 to 3 hydrogen atoms of the $-(CH_2)_n$ moiety of the foregoing R^2 groups are optionally replaced with a substituent independently selected from halo and C_1 - C_6 alkyl, and the heterocyclic and aryl moieties of the foregoing R^2 groups are optionally substituted with 1 to 4 R^3 groups;

each R^3 is independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, azido, hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6C(O)NR^1R^7$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_j(C_1$ - C_6 alkyl) wherein j is an integer from 0 to 2, $-(CR^4R^5)_t(C_6$ - C_{10} aryl), $-(CR^4R^5)_t(4$ -10 membered heterocyclic), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t(C_6$ - C_{10} aryl), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t(4$ -10 membered heterocyclic), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q(C_6$ - C_{10} aryl), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q(4$ -10 membered heterocyclic), $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t(C_6$ - C_{10} aryl), and $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t(4$ -10 membered heterocyclic), wherein q and t are each independently an integer from 0 to 5, 1 or 2 ring carbon atoms of the heterocyclic moieties of the foregoing R^{10} groups are optionally substituted by an oxo ($=O$) moiety, and the alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl and

5 heterocyclic moieties of the foregoing R^{10} groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, azido, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-(CR^4R^5)_t(C_6-C_{10}$ aryl), and $-(CR^4R^5)_t(4-10$ membered heterocyclic), wherein t is an integer from 0 to 5;

10 each R^4 and R^5 is independently selected from H and C_1 - C_6 alkyl;

each R^6 and R^7 is independently selected from H, C_1 - C_6 alkyl, $-(CR^4R^5)_t(C_6-C_{10}$ aryl), and $-(CR^4R^5)_t(4-10$ membered heterocyclic), wherein t is an integer from 0 to 5, 1 or 2 ring carbon atoms of the heterocyclic group are optionally substituted by an oxo (=O) moiety, and the alkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R^6 and R^7 groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, $-NR^4R^5$, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, hydroxy, and C_1 - C_6 alkoxy;

R^8 is H, $-C(O)(C_1-C_6$ alkyl), benzyl, benzyloxycarbonyl or $(C_1-C_6$ alkyl) $_3$ silyl;

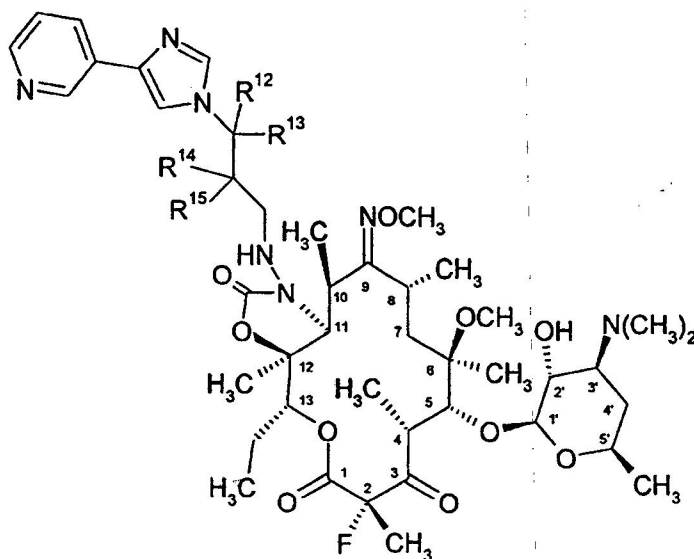
R^9 is C_1 - C_6 alkyl;

20 R^{10} is H or C_1 - C_{10} alkyl; and

R^{11} is selected from chloro, bromo, iodo, fluoro, and cyano;

with the proviso that where X^2 is =O then the R^{11} is cyano or from 1 to 3 hydrogen atoms of the $-(CH_2)_n$ moiety of the R^2 groups recited above are replaced with a substituent independently selected from halo and C_1 - C_6 alkyl.

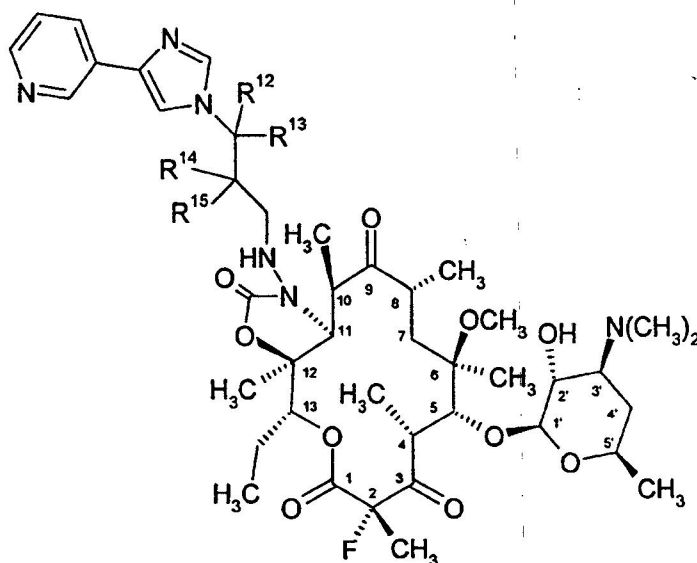
25 2. A compound of the formula



2

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{15} are each independently selected from H, halo, methyl and ethyl.

- 5 3. A compound according to claim 2 wherein R^{14} and R^{15} are both H and R^{12} and R^{13} are each independently selected from H and methyl.
4. A compound according to claim 2 wherein R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{15} are each H.
5. A compound of the formula



3

- 10 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{15} are each independently selected from H, halo, methyl and ethyl with the proviso that at least one of R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{15} is not H.
6. A compound according to claim 5 wherein R^{14} and R^{15} are both H, R^{12} is methyl, and R^{13} is selected from H and methyl.
- 15 7. A pharmaceutical composition for the treatment of a disorder selected from a bacterial infection, a protozoal infection, and a disorder related to a bacterial infection or protozoal infection in a mammal, fish, or bird which comprises a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 20 8. A method of treating a disorder selected from a bacterial infection, a protozoal infection, and a disorder related to a bacterial infection or protozoal infection in a mammal, fish, or bird which comprises administering to said mammal, fish or bird a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.

1. 1990年12月1日
 2. 1990年12月1日
 3. 1990年12月1日
 4. 1990年12月1日
 5. 1990年12月1日
 6. 1990年12月1日
 7. 1990年12月1日
 8. 1990年12月1日
 9. 1990年12月1日
 10. 1990年12月1日
 11. 1990年12月1日
 12. 1990年12月1日
 13. 1990年12月1日
 14. 1990年12月1日
 15. 1990年12月1日
 16. 1990年12月1日
 17. 1990年12月1日
 18. 1990年12月1日
 19. 1990年12月1日
 20. 1990年12月1日
 21. 1990年12月1日
 22. 1990年12月1日
 23. 1990年12月1日
 24. 1990年12月1日
 25. 1990年12月1日
 26. 1990年12月1日
 27. 1990年12月1日
 28. 1990年12月1日
 29. 1990年12月1日
 30. 1990年12月1日
 31. 1990年12月1日
 32. 1990年12月1日
 33. 1990年12月1日
 34. 1990年12月1日
 35. 1990年12月1日
 36. 1990年12月1日
 37. 1990年12月1日
 38. 1990年12月1日
 39. 1990年12月1日
 40. 1990年12月1日
 41. 1990年12月1日
 42. 1990年12月1日
 43. 1990年12月1日
 44. 1990年12月1日
 45. 1990年12月1日
 46. 1990年12月1日
 47. 1990年12月1日
 48. 1990年12月1日
 49. 1990年12月1日
 50. 1990年12月1日
 51. 1990年12月1日
 52. 1990年12月1日
 53. 1990年12月1日
 54. 1990年12月1日
 55. 1990年12月1日
 56. 1990年12月1日
 57. 1990年12月1日
 58. 1990年12月1日
 59. 1990年12月1日
 60. 1990年12月1日
 61. 1990年12月1日
 62. 1990年12月1日
 63. 1990年12月1日
 64. 1990年12月1日
 65. 1990年12月1日
 66. 1990年12月1日
 67. 1990年12月1日
 68. 1990年12月1日
 69. 1990年12月1日
 70. 1990年12月1日
 71. 1990年12月1日
 72. 1990年12月1日
 73. 1990年12月1日
 74. 1990年12月1日
 75. 1990年12月1日
 76. 1990年12月1日
 77. 1990年12月1日
 78. 1990年12月1日
 79. 1990年12月1日
 80. 1990年12月1日
 81. 1990年12月1日
 82. 1990年12月1日
 83. 1990年12月1日
 84. 1990年12月1日
 85. 1990年12月1日
 86. 1990年12月1日
 87. 1990年12月1日
 88. 1990年12月1日
 89. 1990年12月1日
 90. 1990年12月1日
 91. 1990年12月1日
 92. 1990年12月1日
 93. 1990年12月1日
 94. 1990年12月1日
 95. 1990年12月1日
 96. 1990年12月1日
 97. 1990年12月1日
 98. 1990年12月1日
 99. 1990年12月1日
 100. 1990年12月1日

5

5



5

5

ANTIBIÓTICOS CETÓLIDOSAntecedentes de la Invención

Esta invención se refiere a nuevos derivados macrólidos que son útiles como agentes antibacterianos y antiprotozarios en mamíferos, incluyendo al ser humano, así como en peces y aves. Esta invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos y a procedimientos de tratamiento de infecciones bacterianas y protozoarias en mamíferos, peces y aves, administrando los nuevos compuestos a mamíferos, peces y aves que necesiten dicho tratamiento.

Los antibióticos macrólidos son conocidos por ser útiles en el tratamiento de un amplio espectro de infecciones bacterianas y protozoarias en mamíferos, peces y aves. Tales antibióticos incluyen diversos derivados de la eritromicina A como la azitromicina, la cual está disponible comercialmente y se cita en las patentes de los Estados Unidos 4.474.768 y 4.517.359, las cuales se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Otros antibióticos macrólidos se describen y reivindican en la solicitud internacional de PCT publicada WO 98/56800 (publicada el 17 de diciembre de 1998), que designa a los Estados Unidos; patente de los Estados Unidos 5.527.780, expedida el 18 de junio de 1996; solicitud provisional de los Estados Unidos número 60/101263 (presentada el 22 de

93

septiembre de 1998) (número de expediente del agente PC 10406); solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 60/111728 (presentada el 10 de diciembre de 1998) (número de expediente del agente PC 10494); solicitud
5 PCT publicada WO 98/01546 (publicada el 15 de enero de 1998); solicitud PCT publicada WO 98/01571 (publicada el 15 de enero de 1998); solicitud de patente europea publicada número 949268 (publicada el 13 de octubre de 1999); y patente de los Estados Unidos 5.747.467 (expedida el 5 de mayo de 1998).
10 Cada una de las patentes y solicitudes de patentes de los Estados Unidos, y solicitudes de patente europea y PCT internacional anteriores se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. Al igual que la azitromicina y otros antibióticos macrólidos, los nuevos compuestos
15 macrólidos de la presente invención poseen actividad frente a diversas infecciones bacterianas y protozoarias tal y como se describe más adelante.

Sumario de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula

20

25



10

15

20

25

estando de 1 a 3 grupos R^4 o R^5 del resto $-(CR^4R^5)_n-$ de los grupos R^2 anteriores opcionalmente sustituidos con un sustituyente halógeno, y estando los restos heterocíclicos y arilo de los grupos R^2 anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^3 ;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$,
 10 $NR^6C(O)NR^1R^7$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, $-SO_2-NR^6R^7$,
 $-S-(O)_j(\text{alquilo } C_1-C_6)$, siendo j un número entero de 0 a 2, $-(CR^1R^2)_i(\text{arilo } C_6-C_{10})$, $-(CR^4R^5)_i(\text{heterociclo de 4 a 10 miembros})$,
 $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t(\text{arilo } C_6-C_{10})$, $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t(\text{heterociclo de 4 a 10 miembros})$,
 15 $R^5)_tO(CR^4R^5)_q(\text{arilo } C_6-C_{10})$, $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q(\text{heterociclo de 4 a 10 miembros})$, $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t(\text{arilo } C_6-C_{10})$ y $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t(\text{heterociclo de 4 a 10 miembros})$, siendo cada uno de q y t , independientemente, un número entero de 0 a 5, estando 1 ó 2 átomos de carbono del anillo de los restos
 20 heterocíclicos de los grupos R^{10} anteriores opcionalmente sustituidos con un resto oxo ($=O$) y, estando los restos alquilo, alqueno, alquino, arilo y heterocíclico de los grupos R^{10} anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,
 25 ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, -

OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -N-R⁶R⁷,
-NR⁶OR⁷, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -
(CR⁴R⁵)_t(arilo C₆-C₁₀) y -(CR⁴R⁵)_t(heterociclo de 4 a 10
miembros), siendo t un número entero de 0 a 5;

5 cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de
H y alquilo C₁-C₆;

cada uno de R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente de
H, alquilo C₁-C₆, -(CR⁴R⁵)_t(arilo C₆-C₁₀), y -(CR⁴R⁵)_t-(heterociclo
de 4 a 10 miembros), siendo t un entero de 0 a 5, estando 1
10 ó 2 átomos de carbono del anillo del grupo heterocíclico
opcionalmente sustituidos con un resto oxo (=O), y estando
los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los grupos R⁶ y
R⁷ anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 3
sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno,
15 ciano, nitro, -NR⁴R⁵, trifluorometilo, trifluorometoxi,
alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxí y
alcoxi C₁-C₆;

R⁸ es H, -C(O)(alquilo C₁-C₆), bencilo,
benciloxicarbonilo o (alquil C₁-C₆)₃sililo;

20 R⁹ es alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ es H o alquilo C₁-C₁₀; y

R¹¹ se selecciona de cloro, bromo, yodo, fluoro y ciano;
con la condición de que cuando X² es =O, entonces R¹¹ es
ciano, o de 1 a 3 de los grupos R⁴ o R⁵ del resto -(CR⁴-R⁵)_n de
25 los grupos R² citados antes son alquilo C₁-C₆ o están

5

10



20

25

Otras realizaciones específicas de la presente invención

5



20

25

un compuesto de fórmula 1, o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además a un procedimiento para
5 tratar una infección bacteriana o una infección protozoaria, o un trastorno relacionado con una infección bacteriana o protozoaria en un mamífero, pez o ave, que comprende administrar a dicho mamífero, pez o ave una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o una
10 de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

El término "tratar", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el
15 trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a la acción de tratar, siendo tratar como se ha acaba de definir.

20 Tal y como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, la expresión "infección(es) bacteriana(s)", "infección(es) protozoaria(s)" y "trastornos relacionados con infecciones bacterianas o infecciones protozoarias" incluye las siguientes: neumonía, otitis media,
25 sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis, relacionadas

con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* o *Peptostreptococcus* spp.;
5 faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionada con la infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae* o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con la infección por *Mycoplasma*
10 *pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones en la sangre y los tejidos, incluyendo endocarditis y osteomielitis, provocadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo las cepas
15 resistentes a antibacterianos conocidos como, aunque sin estar limitados a ellos, beta-lactamas, vancomicina, aminoglicósidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos; infecciones y abscesos de la piel y del tejido blando sin complicaciones y fiebre puerperal relacionada con
20 la infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos (es decir, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos de estreptococos C-F (estreptococos de pequeñas colonias), estreptococos viridans, *Corynebacterium*
25 *minutissimum*, *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*;

infecciones agudas del tracto urinario sin complicaciones relacionadas con la infección por *Staphylococcus aureus*, especies de estafilococos coagulasa negativos o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades provocadas por toxinas relacionadas con la infección por *S. aureus* (comida intoxicada y síndrome del choque tóxico) o estreptococos de los grupos A, B y C; úlceras relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con la infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con la infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria* spp.; complejo de *Mycobacterium avium* diseminado (MAC) relacionado con la infección por *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones provocadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii* o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionada con la infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con la infección por *Cryptosporidium* spp., infección odontógena relacionada con la infección por estreptococos viridans; tos

persistente relacionada con la infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con la infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionada con la infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*. Las infecciones bacterianas y las infecciones protozoarias y los trastornos relacionados con dichas infecciones que pueden ser tratadas o prevenidas en animales incluyen las siguientes: la enfermedad respiratoria bovina relacionada con la infección por *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* o *Bordetella* spp.; la enfermedad entérica del ganado vacuno relacionada con la infección por *E. coli* o protozoos (es decir, coccidia, criptosporidia, etc.); la mastitis de las vacas lecheras relacionada con la infección por *Staph. aureus*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium* o *Enterococcus* spp.; la enfermedad respiratoria porcina relacionada con la infección por *A. pleuro.*, *P. multocida* o *Mycoplasma* spp.; la enfermedad entérica porcina relacionada con la infección por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* o *Serpulina hyodysenteriae*; la necrosis de la pezuña en vacas relacionada con la infección por *Fusobacterium* spp.; la metritis vacuna relacionada con la infección por *E. coli*; las verrugas pilosas en las vacas relacionadas con la infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides*

nodosus; el ojo rojo de las vacas relacionado con la infección por *Moraxella bovis*; el aborto prematuro vacuno relacionado con la infección provocada por protozoos (es decir, neosporium); infección del tracto urinario en perros y gatos relacionada con la infección por *E. coli*; infecciones de la piel y de los tejidos blandos en perros y gatos relacionadas con la infección por *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *Staphylococcus coagulasa negativos* o *P. multocida*; e infecciones dentales o bucales en perros y gatos relacionadas con la infección por *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, o *Prevotella*. Otras infecciones bacterianas e infecciones protozoarias y los trastornos relacionados con dichas infecciones que pueden ser tratadas o prevenidas de acuerdo con el procedimiento de la presente invención se citan en J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy", 26ª Edición (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

El término "halógeno", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos halógeno preferidos son fluoro, cloro y bromo.

El término "alquilo", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye radicales hidrocarburo monovalentes saturados con restos

lineales, cíclicos y/o ramificados. Se apreciará que para incluir restos cíclicos, el grupo alquilo deberá incluir al menos 3 átomos de carbono.

El término "alquenilo", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye grupos alquilo como los definidos antes que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en algún punto de la cadena de alquilo.

El término "alquinilo", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye grupos alquilo como los definidos antes que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono en algún punto de la cadena de alquilo.

El término "arilo", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye un radical orgánico procedente de un hidrocarburo aromático por retirada de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo.

La expresión "heterociclo de 4 a 10 miembros", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos, seleccionados cada uno de O, S y N, teniendo cada uno de los grupos heterocíclicos de 4 a 10 átomos de carbono en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solo 4 átomos en su sistema de

anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deberán tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillo condensados con benceno y sistemas de anillo sustituidos con uno o más restos

5 oxo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidínilo (derivado de la azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son

10 pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo,

15 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dítianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, 3-

20 azabíciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabíciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizínilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidínilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo,

25 pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo,

benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, 5 benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Cuando es posible, los grupos anteriores, cuando proceden de los compuestos listados antes, pueden estar unidos por el C o unidos por el N. Por ejemplo, un grupo procedente de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido 10 por el N) o pirrol-3-ilo (unido por el C).

La expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", tal y como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, incluye las sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de 15 fórmula 1. Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos de 20 fórmula 1 son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, como las sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, 25 carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato,

edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isotionato, lactato, 5 lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, 10 trietiyoduro y valerato.

Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza ácida pueden formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos y de metales 15 alcalinotérreos y en particular, las sales de sodio y potasio.

La presente invención incluye además todas las formas marcadas con radioisótopos de los compuestos de fórmula 1, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las 20 que el radioisótopo se selecciona de ^3H , ^{11}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados con radioisótopos son útiles como herramientas de investigación o diagnóstico.

Determinados compuestos de fórmula 1 pueden tener centros asimétricos y, por consiguiente, existir en 25 diferentes formas enantiómeras. Esta invención se refiere al

uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de fórmula 1 y a las mezclas de los mismos. En particular, la invención incluye los isómeros E y Z del grupo -OR¹ (cuando X² es =NOR¹) unido al nitrógeno del resto oxima
5 en la posición C-9 del anillo macrolido de fórmula 1.

La presente invención incluye además compuestos marcados con isótopos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son idénticos a los mostrados en la fórmula 1, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados
10 por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo,
15 flúor y cloro como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y de dichos profármacos que contienen los isótopos anteriormente citados y/u otros isótopos de otros
20 átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, los que incorporan isótopos radiactivos como ³H y ¹⁴C, son útiles en ensayos de fármacos y/o de distribución en tejidos sustrato. Los isótopos con tritio, es decir, ³H y
25 con carbono 14, es decir, ¹⁴C, son particularmente preferidos

por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas derivadas de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo*, o de la necesidad de dosis menores y, por tanto, pueden ser preferidos en ciertas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula 1 de esta invención y sus profármacos pueden prepararse de forma general llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones siguientes, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopo disponible fácilmente.

Esta invención incluye además composiciones farmacéuticas y procedimientos para tratar infecciones bacterianas mediante la administración de profármacos de los compuestos de fórmula 1. Los compuestos de fórmula 1 que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoácido están unidos covalentemente por medio de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o carboxílico libre de los compuestos de fórmula 1. Los restos aminoácido incluyen, aunque sin quedar limitados a ellos, los

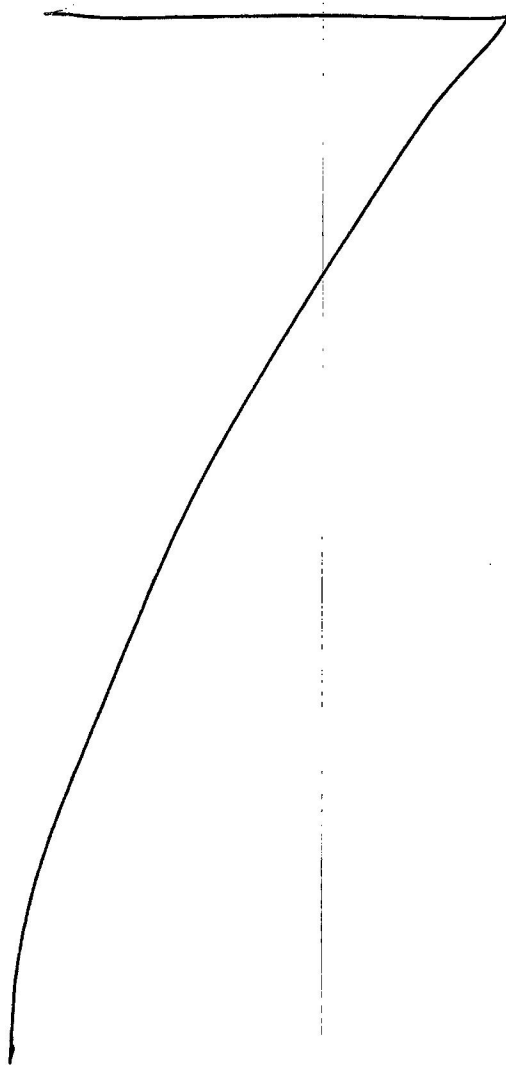
20 aminoácidos naturales, designados corrientemente por
símbolos de tres letras y también incluyen la 4-
hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-
metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-
5 aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina
y metionina sulfona. También se contemplan otros tipos de
profármacos. Por ejemplo, se pueden derivatizar grupos
carboxilo libres en forma de amidas o ésteres de alquilo. Los
grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar usando grupos que
10 incluyen hemisuccinatos, ésteres fosfato,
dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, pero
sin quedar limitados a los mismos, como se describe en
Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Los
profármacos carbamato de grupos hidroxilo y amino también están
15 incluidos, al igual que los profármacos carbonato, ésteres
sulfonato y ésteres sulfato de los grupos hidroxilo. También
se incluye la derivatización de grupos hidroxilo como ésteres
de (aciloxi)metilo y de (aciloxi)etilo en los que el grupo
acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido
20 con grupos que incluyen, aunque sin quedar limitados a ellos,
grupos funcionales éter, amina y ácido carboxílico, o en los
que el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha
descrito antes. Los profármacos de este tipo se describen en
J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Las aminas libres también se
25 pueden derivatizar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas.

-20-

Todos estos restos profármaco pueden incorporar grupos que incluyen grupos funcionales éter, amina y ácido carboxílico, aunque sin limitarse a los mismos.

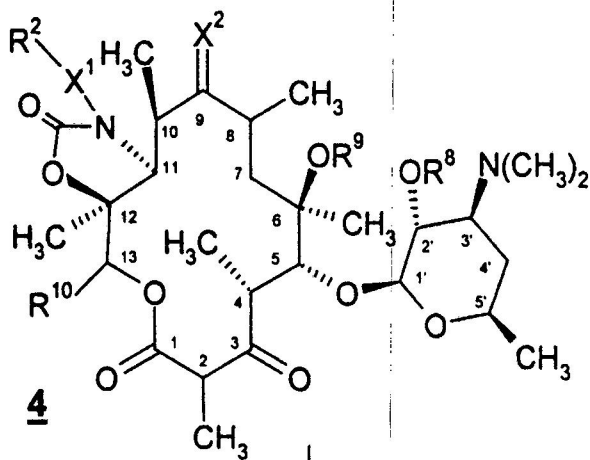
Descripción detallada de la invención

- 5 La preparación de los compuestos de la presente invención se ilustra en los siguientes Esquemas.

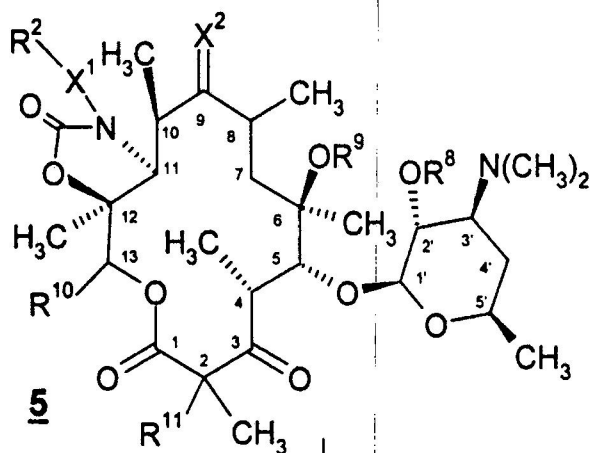


Esquema 1

5

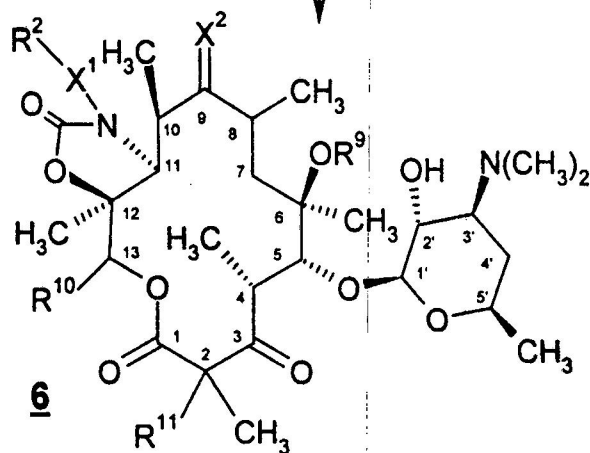


10



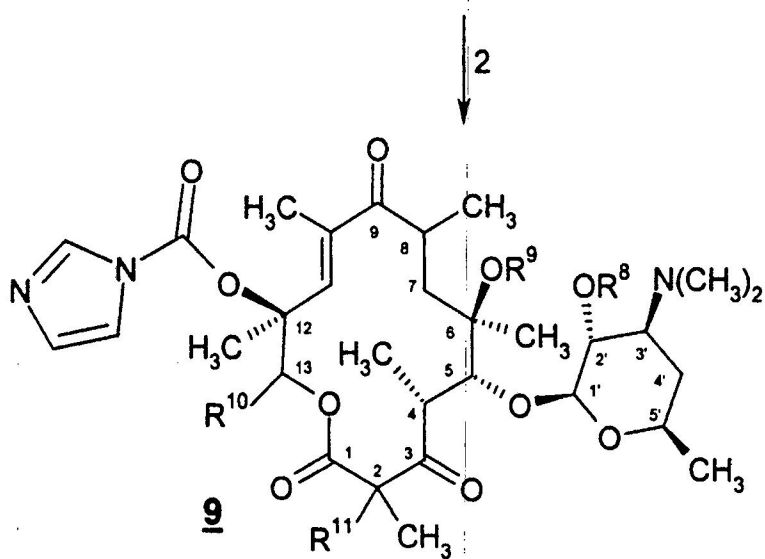
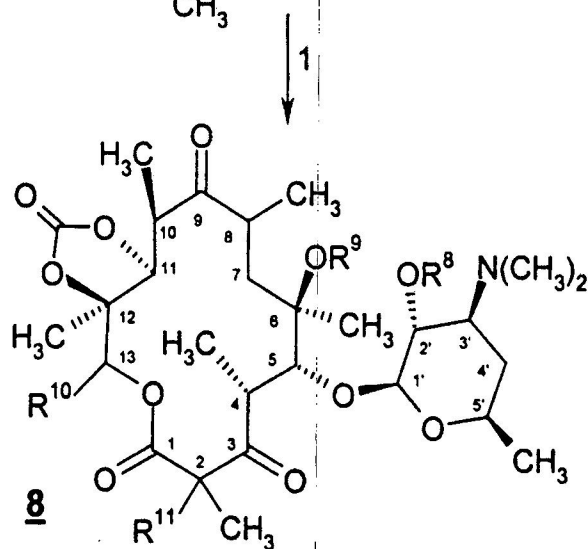
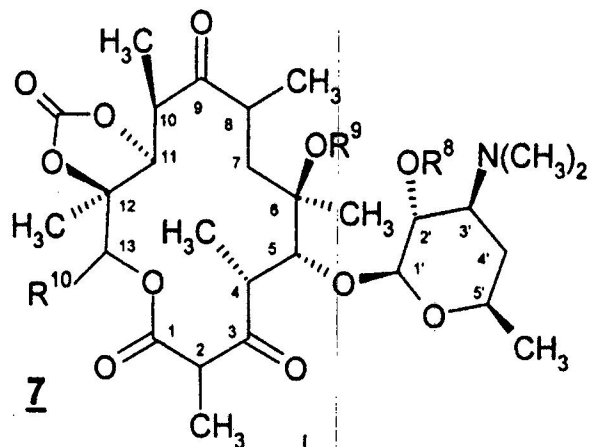
15

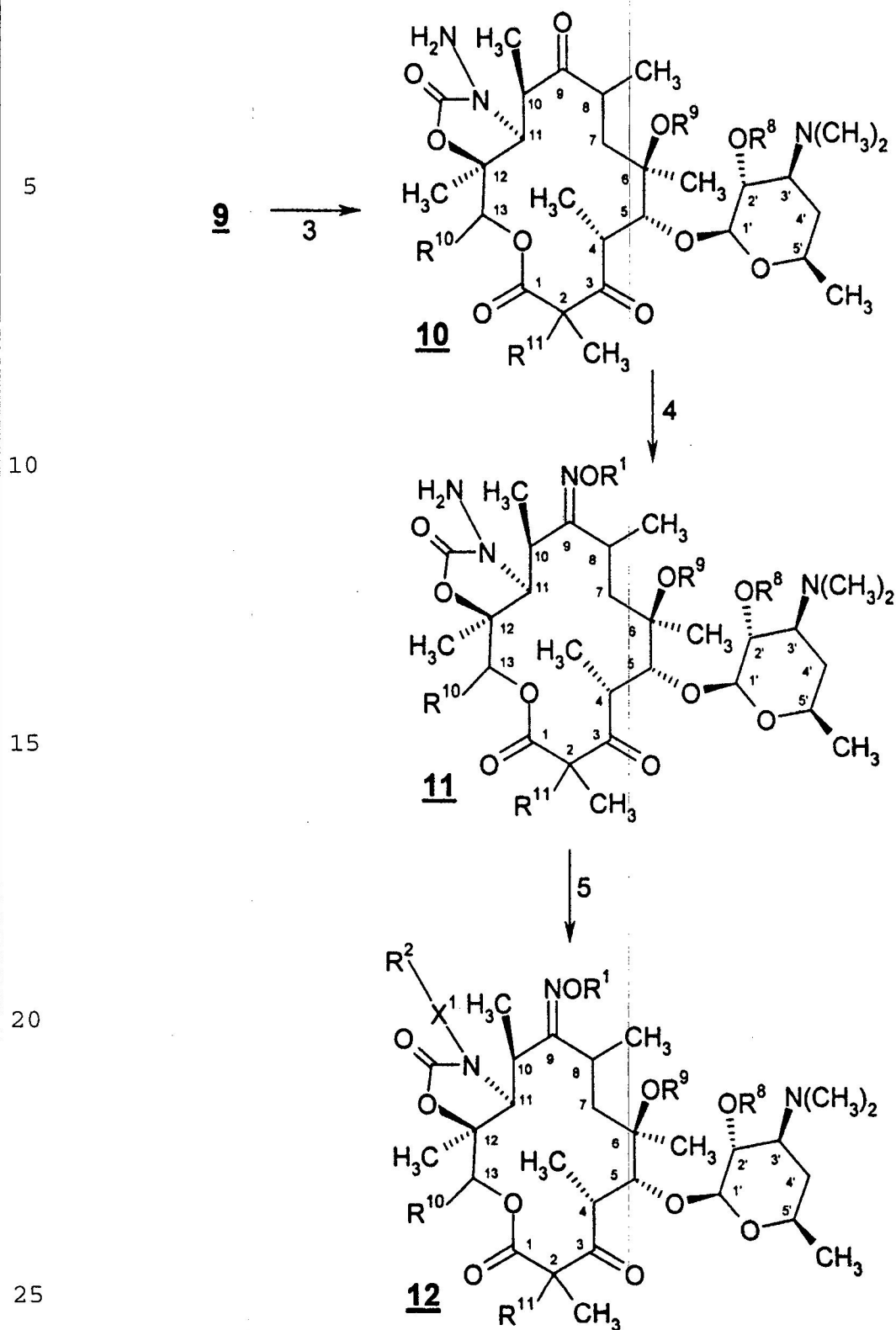
20



25

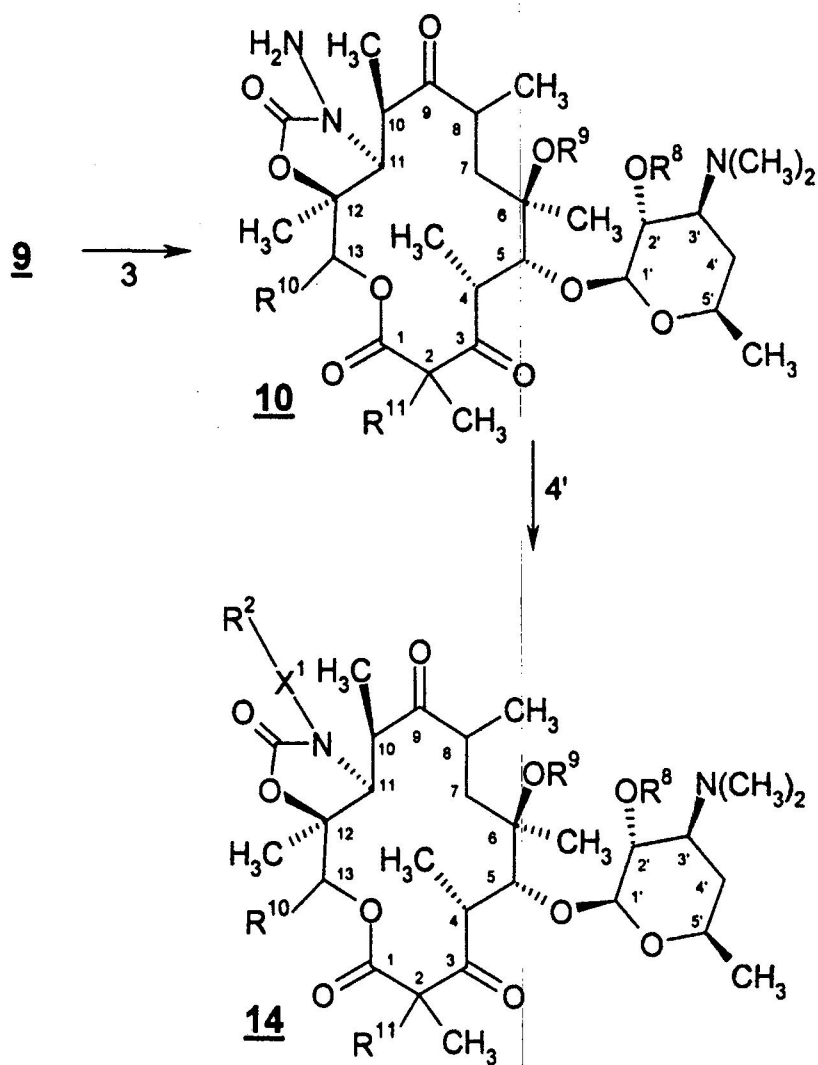
Esquema 2



Esquema 2 (continuación)

115

Esquema 2 (continuación)

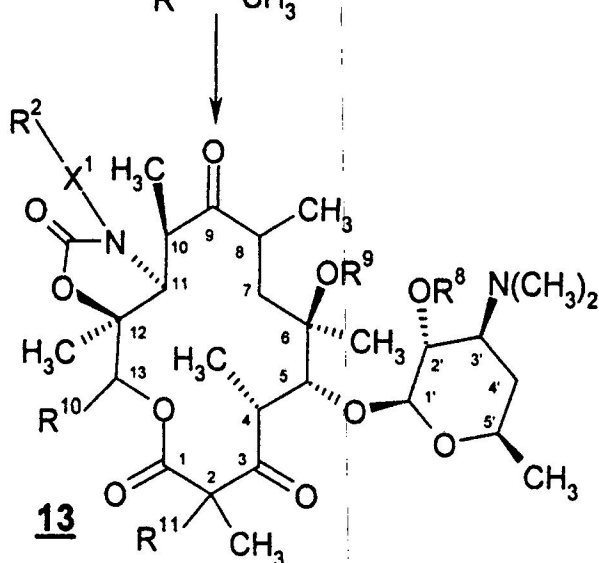
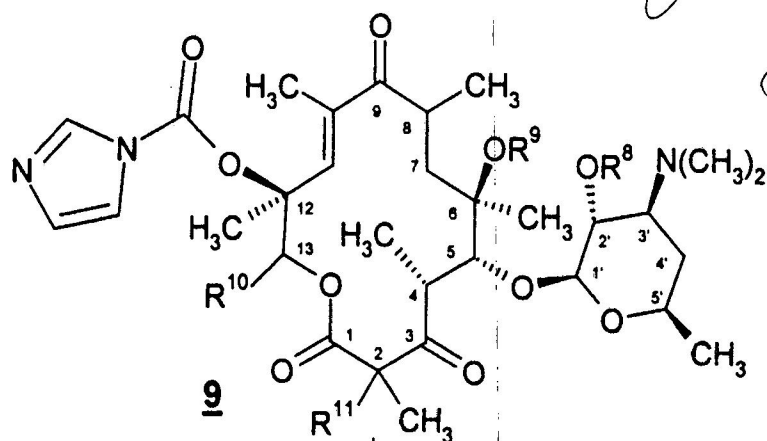


116 ~~116~~

-25-

Esquema 3

EP 0716093
folios 6.



La preparación de los compuestos de la presente invención se ilustra en los esquemas anteriores. Los materiales de partida y/o los compuestos finales de fórmula 1 en los que R¹⁰ es un resto diferente a etilo, dentro de la definición de R¹⁰ ilustrada antes, se pueden preparar como se describe en las solicitudes PCT publicadas WO 98/01571 (Biotica Tech. Ltd y Pfizer Inc.) y WO 98/01546 (cedida a Biotica Tech. Ltd.). Otros procedimientos específicos que se relacionan con la síntesis de los compuestos de la presente invención se citan en la solicitud de patente internacional PCT con número de publicación WO 98/38199 (publicada el 3 de septiembre de 1998), solicitud de patente internacional PCT con número de publicación WO 98/56800 (publicada el 17 de diciembre de 1998), solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 60/101.263 (presentada el 22 de septiembre de 1998), solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 60/111.728 (presentada el 10 de diciembre de 1998), solicitud de patente europea número EP 487.411 y solicitud de patente europea número EP 799.833. En los esquemas anteriores, todos los sustituyentes son como se han definido para la fórmula 1 citada antes, salvo que se indique lo contrario.

Los materiales de partida pueden o no requerir una protección apropiada del grupo funcional antes de que tengan lugar diversas modificaciones y la desprotección después de

que se completan las modificaciones deseadas. Los grupos protectores usados más corrientemente para restos amino en los compuestos macrólidos de esta invención son los grupos benciloxicarbonilo (Cbz) y t-butiloxicarbonilo (Boc). Los grupos hidroxilo se protegen por lo general en forma de acetatos, carbonatos de Cbz o con un grupo trialquilsililo. El grupo hidroxilo en la posición C-2' es un grupo hidroxilo potencialmente reactivo entre los numerosos grupos hidroxilo presentes en los compuestos macrólidos del tipo reivindicado en la presente memoria. El grupo hidroxilo en C-2' se protege de forma selectiva tratando el compuesto con un equivalente de anhídrido acético en diclorometano en ausencia de base externa. Este procedimiento convierte, de forma selectiva, el grupo hidroxilo en C-2' en el acetato correspondiente. El grupo protector de hidroxilo se puede retirar tratando el compuesto con metanol a una temperatura que varía desde aproximadamente 0°C a 40°C hasta aproximadamente 65°C durante 10 a 48 horas. Otros procedimientos de protección y desprotección selectiva serán conocidos por los técnicos en la materia.

Con referencia al Esquema 1, el compuesto de fórmula 5, en el que R^{II} es un grupo halógeno y el resto de sustituyentes son como se han definido antes, se puede preparar tratando el compuesto de fórmula 4 con una base, como hidruro sódico, hidruro potásico, hexametildisilazida potásica (KHMDs),

piridina, carbonato sódico o diisopropilamida de litio, con preferencia, KHMDS y un agente de halogenación, como N-fluorobencenosulfoimida, SELECTFLUORTM (comercializado por Air Products and Chemicals, Inc., Allentown, Pennsylvania, Estados Unidos de América) para la fluoración, tribromuro de piridinio o bromuro de cianógeno para la bromación, o hexacloroetano para la cloración, en un disolvente como N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), CH₂Cl₂ o N-metilpirrolidona, o una mezcla de los disolventes anteriores, con preferencia DMF. La temperatura de reacción, que depende enormemente del reactivo usado, puede variar de -78°C a 60°C. En esta etapa, R⁸ es preferiblemente un grupo protector de hidroxilo como un grupo acetilo, un grupo bencilo o un grupo trialquilsililo. Para proporcionar el compuesto de fórmula 6, la desprotección del hidroxilo en posición C-2' puede transcurrir usando metanol, si R⁸ es un grupo acetilo, por hidrogenación si R⁸ es un grupo bencilo, o con anión fluoruro como fluoruro de tetrabutilamonio, si R⁸ es un grupo trialquilsililo. El compuesto de fórmula 6 corresponde al compuesto de fórmula 1 en el que R⁸ es H.

El Esquema 2 ilustra un procedimiento para preparar los compuestos de la presente invención introduciendo el grupo R¹¹ en una de las primeras etapas en la síntesis de los compuestos finales. En la etapa 1 del Esquema 2, se puede introducir un grupo halógeno R¹¹ conforme a un procedimiento

básicamente igual al descrito para el Esquema 1 antes. En la etapa 2 del Esquema 2, se puede preparar el compuesto de fórmula 9 tratando el compuesto de fórmula 8 con una base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,1'-
5 carbonil-diimidazol (CDI) en cloruro de metileno. El tratamiento del compuesto de fórmula 9 con hidrazina en acetonitrilo a aproximadamente 60°C proporciona el carbazato cíclico de fórmula 10. El tratamiento del compuesto de fórmula 10 con O-alkilhidroxiamina en etanol proporciona la
10 oxima de fórmula 11. Si se desea, una aminación reductora con un aldehído apropiado de fórmula $R^2-C(O)H$ y desprotección del grupo hidroxilo en C-2', proporciona el compuesto de fórmula 12 que corresponde a un compuesto de fórmula 1 en el que X^1 es $-NH-$ y X^2 es $=NOR^1$. El compuesto de fórmula 10 también se
15 puede convertir en un compuesto de fórmula 14 en el que X^1 es $-NH-$, como está indicado en la etapa 4' del esquema 2 anterior, tratando el compuesto de fórmula 10 con un heterociclo apropiado, tal como un imidazol sustituido, y un aldehído α,β -insaturado tal como acroleína en ácido acético,
20 seguida por reducción con borohidruro sódico.

El esquema 3 ilustra la preparación de los compuestos de fórmula 13, que corresponden a los compuestos de fórmula 1 en los que X^2 es $=O$. En este procedimiento, se puede
25 preparar el compuesto de fórmula 9 como se ha descrito antes.

121

El compuesto de fórmula 9 se puede convertir en el compuesto de fórmula 13 en la que X^1 es O, CR^4R^5 o NR^4 , tratando el compuesto de fórmula 9 con $NH_2-X^1-R^2$, siendo X^1 O, CR^4R^5 o NR^4 .

Los compuestos de la presente invención pueden tener
5 átomos de carbono asimétricos. Tales mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas por procedimientos conocidos por los técnicos en la materia, por ejemplo, por cromatografía o por cristalización fraccionada.
10 Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo las mezclas de enantiómeros en una mezcla de diastereoisómeros por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un alcohol), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, por hidrólisis) los
15 diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Tales isómeros, incluyendo las mezclas de diastereoisómeros y los enantiómeros puros, se consideran todos parte de la invención.

Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza básica
20 pueden formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales tienen que ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de fórmula I de la
25 mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente no

aceptable y después simplemente convertir esta última en el compuesto base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino, y seguidamente convertir la base libre anterior en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente mediante el tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido, en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. La sal de ácido deseada también puede precipitarse en una solución de la base libre en un disolvente orgánico, mediante la adición a la solución de un ácido mineral u orgánico apropiado.

Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza ácida pueden formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, las sales de sodio y potasio. Estas sales pueden prepararse por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula 1. Tales sales de bases no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales

como sodio, potasio, calcio, magnesio y similares. Estas sales se pueden preparar fácilmente mediante el tratamiento de los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente
5 aceptables deseados y, a continuación, evaporando la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, también se pueden preparar mezclando soluciones de alcoholes inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado conjuntamente y
10 evaporando después la solución resultante a sequedad de la misma manera que se ha indicado anteriormente. En cualquier caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de los reactivos para asegurar que finaliza la reacción y que se obtienen los máximos rendimientos del producto final
15 deseado.

La actividad de los compuestos de la presente invención frente a patógenos bacterianos y protozoarios se demuestra por la capacidad de los compuestos para inhibir el desarrollo de cepas definidas de patógenos humanos (Ensayo I) o animales
20 (Ensayos II y III).

Ensayo I

El ensayo I, descrito a continuación, emplea metodología y criterios de interpretación convencionales y está diseñado para proporcionar las pautas para las modificaciones químicas
25 que pueden conducir a compuestos que burlen los mecanismos

definidos de resistencia a los macrólidos. En el ensayo I, se reúne un grupo de cepas bacterianas, que incluyen una diversidad de especies patógenas diana, incluyendo los representantes de mecanismos de resistencia a los macrólidos que se han caracterizado. El uso de este grupo permite establecer la relación estructura química/actividad con respecto a la potencia farmacológica, espectro de actividad y elementos estructurales o modificaciones que puedan ser necesarios para burlar los mecanismos de resistencia. En la

5 que se han caracterizado. El uso de este grupo permite establecer la relación estructura química/actividad con respecto a la potencia farmacológica, espectro de actividad y elementos estructurales o modificaciones que puedan ser necesarios para burlar los mecanismos de resistencia. En la

10 tabla siguiente se muestran los patógenos bacterianos comprendidos en el grupo de rastreo. En muchos casos, se dispone tanto de la cepa parental sensible a macrólidos como de la cepa resistente a macrólidos derivada de ella, para proporcionar una evaluación más exacta de la capacidad de los

15 compuestos para burlar el mecanismo de resistencia. Las cepas que contienen el gen con la denominación *ermA/ermB/ermC* son resistentes a antibióticos macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B, debido a modificaciones (metilación) de las moléculas de ARNr 23S por una metilasa Erm, con lo que

20 generalmente se impide la unión de las tres clases estructurales. Se han descrito dos tipos de expulsión de macrólidos; *msrA* codifica un componente de un sistema de expulsión en estafilococos que impide la entrada de macrólidos y estreptograminas, mientras que *mefA/E* codifica

25 una proteína transmembrana que parece expulsar sólo

125
127

macrólidos. La inactivación de los antibióticos macrólidos se puede producir y se puede inducir por una fosforilación del 2'-hidroxilo (*mph*) o mediante la escisión de la lactona macrocíclica (esterasa). Las cepas pueden caracterizarse usando la tecnología convencional de la reacción en cadena con polimerasa (PCR) y/o mediante la secuenciación del determinante de la resistencia. El uso de la tecnología PCR en esta solicitud se describe en J. Sutcliffe et al., "Detection Of Erythromycin-Resistant Determinants By PCR", 10 Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 40(11), 2562-2566 (1996). El ensayo se realiza en bandejas de microvaloración y se interpreta de acuerdo con las normas Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Sixth Edition; Approved Standard, publicada por The National 15 Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS); para comparar las cepas se usa la concentración inhibidora mínima (MIC). Los compuestos se disuelven inicialmente en dimetilsulfóxido (DMSO) como soluciones madre 40 mg/ml.

20

25

Denominación de la Cepa	Mecanismo de Resistencia a Macrólidos
Staphylococcus aureus 1116	parental sensible
Staphylococcus aureus 1117	ermB
Staphylococcus aureus 0052	parental sensible
Staphylococcus aureus 1120	ermC
Staphylococcus aureus 1032	msrA, mph, esterasa
Staphylococcus hemolyticus 1006	msrA, mph

5	Streptococcus pyogenes 0203	parental sensible
	Streptococcus pyogenes 1079	ermB
	Streptococcus pyogenes 1062	parental sensible
	Streptococcus pyogenes 1061	ermB
	Streptococcus pyogenes 1064	ermB
10	Streptococcus agalactiae 1024	parental sensible
	Streptococcus agalactiae 1023	ermB
	Streptococcus pneumoniae 1016	sensible
	Streptococcus pneumoniae 1046	ermB
	Streptococcus pneumoniae 1095	ermB
15	Streptococcus pneumoniae 1175	mefE
	Streptococcus pneumoniae 0085	sensible
	Haemophilus influenzae 0131	sensible
	Moraxella catarrhalis 0040	sensible
	Moraxella catarrhalis 1055	resistencia intermedia a eritromicina
	Escherichia coli 0266	sensible

El ensayo II se utiliza para ensayar la actividad contra
 20 *Pasteurella multocida* y el Ensayo III se utiliza para ensayar
 la actividad contra *Pasteurella haemolytica*.

Ensayo II

Este ensayo se basa en el procedimiento de dilución con
 líquidos en formato de microlitro. Se inocula una sola
 25 colonia de *P. multocida* (cepa 59A067) en 5 ml de caldo de
 infusión cerebro-corazón (BHI). Los compuestos de ensayo se
 preparan solubilizando 1 mg del compuesto en 125 μ l de

127

dimetilsulfóxido (DMSO). Las diluciones del compuesto de ensayo se preparan usando caldo BHI no inoculado. Las concentraciones del compuesto de ensayo usadas varían de 200 $\mu\text{g/ml}$ a 0,098 $\mu\text{g/ml}$ en diluciones en serie a la mitad. El BHI inoculado con *P. multocida* se diluye con caldo BHI no inoculado para obtener una suspensión de 10^4 células por 200 μl . Las suspensiones de células en BHI se mezclan con las diluciones en serie respectivas del compuesto de ensayo y se incuban a 37°C durante 18 horas. La concentración inhibidora mínima (MIC) es igual a la concentración del compuesto que presenta una inhibición del 100% del desarrollo de *P. multocida*, según se determina por comparación con un control no inoculado.

Ensayo III

Este ensayo se basa en el procedimiento de dilución en agar usando un replicador Steers. Se inoculan de dos a cinco colonias aisladas de una placa de agar en caldo BHI y se incuban durante una noche a 37°C con agitación (200 rpm). A la mañana siguiente, se inoculan 300 μl del cultivo previo de *P. haemolytica* completamente desarrollado en 3 ml de caldo BHI nuevo y la mezcla se incuba a 37°C con agitación (200 rpm). Las cantidades apropiadas de los compuestos de ensayo se disuelven en etanol y se prepara una serie de diluciones en serie a la mitad. Se mezclan dos ml de la dilución en serie respectiva con 18 ml de agar BHI fundido y se

solidifica. Cuando el cultivo de *P. haemolytica* inoculado alcanza una densidad estándar de McFarland de 0,5, se inoculan aproximadamente 5 μ l del cultivo de *P. haemolytica* en placas de agar con BHI que contienen las diversas concentraciones del compuesto de ensayo usando un Replicador Steers y se incuba durante 18 horas a 37°C. Las concentraciones iniciales del compuesto de ensayo varían de 100 a 200 μ g/ml. La MIC es igual a la concentración del compuesto de ensayo que muestra una inhibición del 100% del desarrollo de *P. haemolytica*, según se determina por comparación con un control no inoculado.

La actividad *in vivo* de los compuestos de fórmula 1 se puede determinar por estudios de protección en animales convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica, normalmente llevados a cabo en ratones.

Los ratones se reparten en jaulas (10 por jaula) tras su llegada y se deja que se aclimaten durante un mínimo de 48 horas antes de ser usados. Los animales se inoculan con 0,5 ml de una suspensión bacteriana de 3×10^3 unidades formadoras de colonia (CFU)/ml (cepa 59A006 de *P. multocida*) por vía intraperitoneal. Cada experimento tiene al menos tres grupos testigo no medicados que incluyen uno infectado con una dosis de inoculación 0,1X y dos infectados con una dosis de inoculación 1X; también se usó un grupo de datos de una inoculación 10X. Por lo general, se puede inocular a todos

los ratones en un estudio dado en un período de 30 a 90 minutos, especialmente si se usa una jeringa de repetición (como una jeringa Cornwall®) para administrar la dosis de inoculación. Treinta minutos después de comenzar la inoculación, se administra el primer tratamiento con compuesto. Puede ser necesario que una segunda persona comience la dosificación del compuesto si no se han inoculado todavía todos los animales al finalizar el período de treinta minutos. Las vías de administración son dosis subcutáneas u orales. Las dosis subcutáneas se administraron en la piel fláccida del dorso del cuello, mientras que las dosis orales se administran mediante una aguja de alimentación. En ambos casos, se usa un volumen de 0,2 ml por ratón. Los compuestos se administran 30 minutos, 4 horas y 24 horas después de la inoculación. En cada ensayo se incluye un compuesto de control de eficacia conocida administrado por la misma vía. Los animales se observan a diario y se anota el número de supervivientes en cada grupo. El control del modelo de *P. multocida* continua durante 96 horas (cuatro días) después de la inoculación.

La PD_{50} es una dosis calculada a la que el compuesto de ensayo protege al 50% de un grupo de ratones de la mortalidad debida a infección bacteriana, que sería mortal en ausencia del tratamiento con fármaco.

Los compuestos de fórmula 1, y las sales y solvatos

farmacéuticamente aceptables de los mismos ("en lo sucesivo
"los compuestos activos"), pueden administrarse por vía oral,
parenteral, tópica o rectal, en el tratamiento o prevención
de infecciones bacterianas o protozoarias. En general, estos
5 compuestos se administran de la forma más deseable en dosis
que varían de aproximadamente 0,2 mg por kg de peso corporal
y por día (mg/kg/día) a aproximadamente 200 mg/kg/día en una
sola dosis o en dosis divididas (es decir, de 1 a 4 dosis por
día) aunque necesariamente se producirán variaciones
10 dependiendo de la especie, peso y afección del sujeto a
tratar y de la vía de administración particular elegida. Sin
embargo, lo más deseable es emplear un nivel de dosificación
que está en el intervalo de aproximadamente 4 mg/kg/día a
aproximadamente 50 mg/kg/día. Sin embargo, se producirán
15 variaciones dependiendo de la especie de mamífero, pez o ave
a tratar y de su respuesta individual a dicho medicamento,
así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del
período de tiempo e intervalo en el que se realiza dicha
administración. En algunos casos, pueden ser más que
20 adecuados niveles de dosificación menores que el límite
inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras
que, en otros casos, pueden emplearse dosis aún mayores sin
provocar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que
tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis
25 pequeñas para administrarse a lo largo del día.

131
727

Los compuestos activos pueden administrarse solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por las vías indicadas previamente, y dicha administración puede realizarse en una sola dosis o en dosis múltiples. Más particularmente, los compuestos activos pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, tabletas, grageas, caramelos duros, polvos, pulverizadores, cremas, ungüentos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse convenientemente. En general, los compuestos activos están presentes en tales formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente un 5,0% a aproximadamente un 70% en peso.

Para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata

132
7

o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con ligantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo son muy útiles para formar comprimidos agentes lubricantes como el
5 estearato de magnesio, el lauril sulfato sódico y el talco. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; incluyendo también los materiales preferidos a este respecto lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso
10 molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el compuesto activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales
15 como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones de un compuesto activo en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas
20 deben tamponarse convenientemente (preferiblemente con un pH mayor que 8) si fuera necesario y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas a efectos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas a efectos de inyección intraarticular,
25 intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas

soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los técnicos en la materia.

Además, también es posible administrar los compuestos
5 activos de la presente invención por vía tópica y esto puede hacerse por medio de cremas, jaleas, geles, pastas, parches, pomadas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Para la administración a animales distintos de los seres
10 humanos, tales como ganado vacuno o animales domésticos, los compuestos activos pueden administrarse en el pienso de los animales o por vía oral en forma de pócimas.

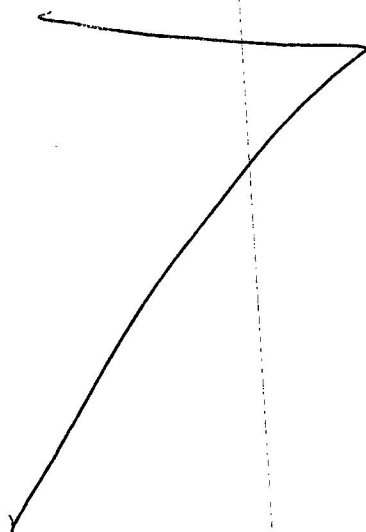
Los compuestos activos también pueden administrarse en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como
15 vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

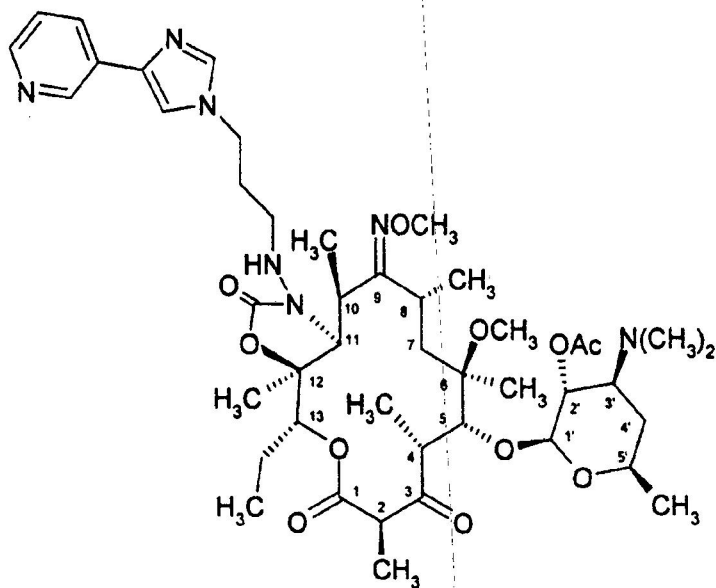
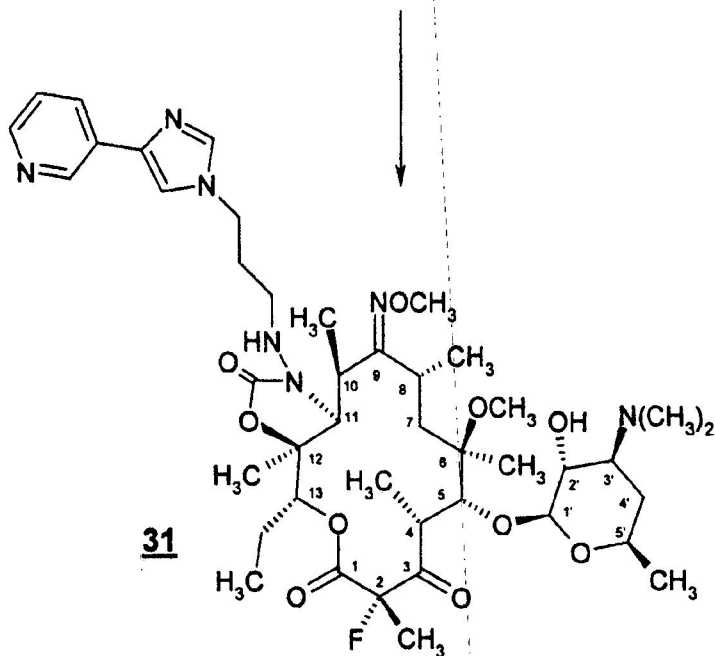
Los compuestos activos también pueden asociarse con
20 polímeros solubles, tales como vehículos de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenilo, polihidroxietilaspirtamida-fenol o poli(óxido de etileno)-
25 polilisina sustituida con restos de palmitoílo. Además, los

compuestos activos pueden asociarse con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico) y
5 poli(ácido glicólico), poli(épsilon caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Los Ejemplos siguientes ilustran realizaciones
10 específicas de la invención, aunque el alcance de la invención no quedará limitado a los Ejemplos presentados de forma específica.

El Ejemplo siguiente ilustra una realización específica de la invención, aunque el alcance de la invención no quedará
15 limitado al Ejemplo presentado de forma específica. En el siguiente ejemplo, "Ac" representa un grupo acetilo, "Me" representa un grupo metilo y "Et" representa un grupo etilo.



**30****31**Ejemplo 1

Se añadieron, a -78°C, 1,74 ml de solución 0,5M de KHMDS en tolueno (0,87 mmol) a una solución que contenía el compuesto de fórmula **30** anterior (en la que "Ac" representa

un grupo acetilo) (513 mg, 0,58 mmol) en 5,8 ml de DMF. Después de 30 minutos de agitación a -78°C , se añadió a esta solución SELECTFLUORTM (comercializado por Air Products and Chemicals, Inc., Allentown, Pennsylvania, Estados Unidos de América) (236 mg, 0,87 mmol). Se añadió después de 30 minutos de agitación a -78°C SELECTFLUORTM nuevo (27 mg, 0,076 mmol). Después de otros 30 minutos de agitación a la misma temperatura, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (acetato de etilo) y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente proporcionando 477 mg (93%) de un compuesto que corresponde a la fórmula 31 anterior, salvo porque tenía el grupo hidroxilo de C-2' protegido con un grupo acetilo.

Este material se disolvió en 50 ml de MeOH y se calentó hasta 50°C durante toda la noche. La evaporación del disolvente y la cromatografía sobre SiO_2 proporcionaron el compuesto de fórmula 31 (que corresponde al compuesto de fórmula 2 citado antes en el que R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno H); RMN (CDCl_3 , δ) 8,93 (1H, d), 8,42 (1H, dd), 8,04 (1H, dd), 7,57 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 6,13 (1H, s), 4,89 (1H, dd), 4,28 (1H, d), 4,19 (2H, m), 4,07 (1H, d), 3,69 (3H, s), 3,66 (1H, s), 3,56 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,24 (1H, m), 2,76 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,36 (6H, s), 1,93 (2H, m), 1,74 (3H, d), 1,76-1,20 (6H, m), 1,49 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,27 (3H, d), 1,22 (3H, d), 1,11

137
207

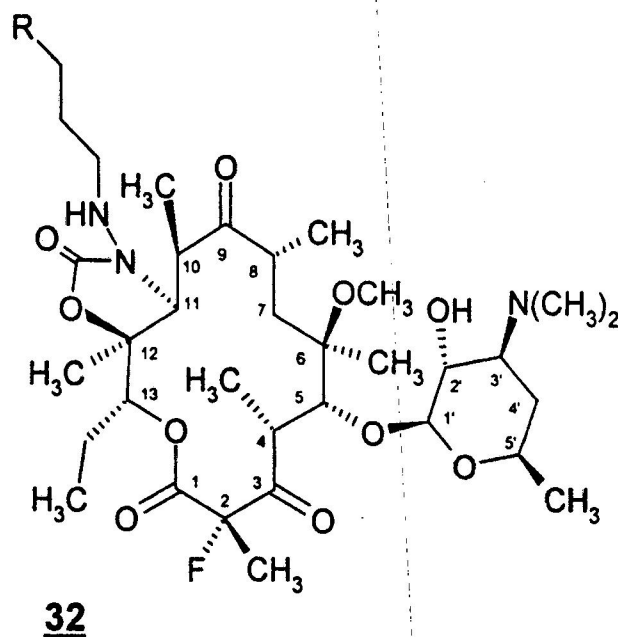
(3H, d), 0,98 (3H, d), 0,83 (3H, t).

Ejemplo 2

Siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 2 anterior, se preparó un compuesto que correspondía a la fórmula 1, en la que X^1 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-$, X^2 es $=\text{NOCH}_3$, R^8 es H, R^9 es CH_3 , R^{10} es CH_2CH_3 , R^{11} es F y R^{12} es 4-(piridin-3-il)-imidazol-1-ilo. EM 874 (M+1).

10

15



20

25

Los siguientes ejemplos, que tenían cada uno una estructura según la fórmula 32 anterior, se prepararon siguiendo el procedimiento siguiente, que describe la preparación del compuesto del ejemplo 3. Los ejemplos 4 a 10 se prepararon usando el mismo procedimiento y usando un compuesto heterocíclico apropiado en lugar de fenil imidazol.

138
740

-47-

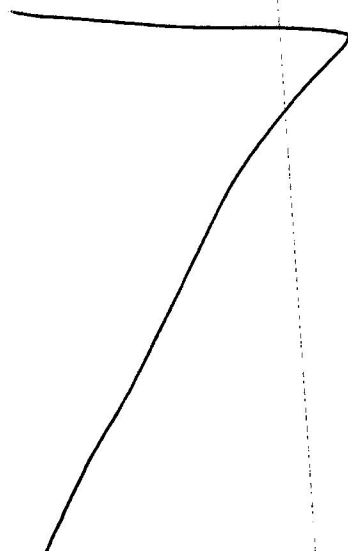
Ejemplo 3

Se añadieron 12,7 μ l de acroleína al 90% (0,171 mmol) a una solución del compuesto 10 (100 mg, 0,155 mmol) y fenilimidazol (67,0 mg, 0,465 mmol) en 1,5 ml de ácido acético.

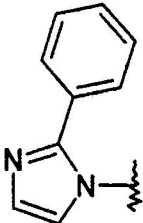
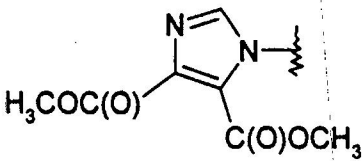
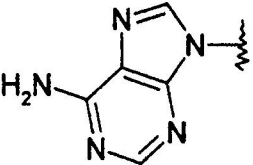
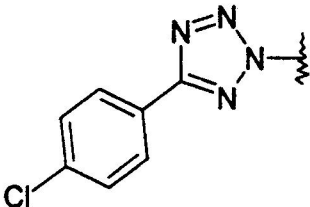
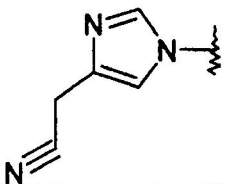
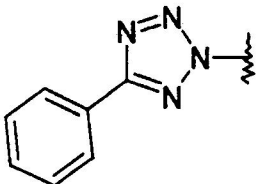
5 La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió entonces cianoborohidruro sódico (46,7 mg, 0,775 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se diluyó con

10 NaOH. La solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno reunida se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por TLC (cromatografía de capa fina) (cloruro de metileno al 89%- metanol al 10% -hidróxido

15 amónico al 1%), proporcionando 6 mg (5% de rendimiento) del Ejemplo 3.



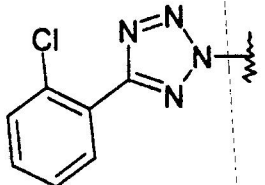
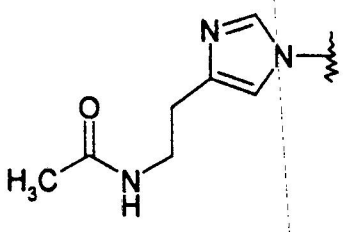
5

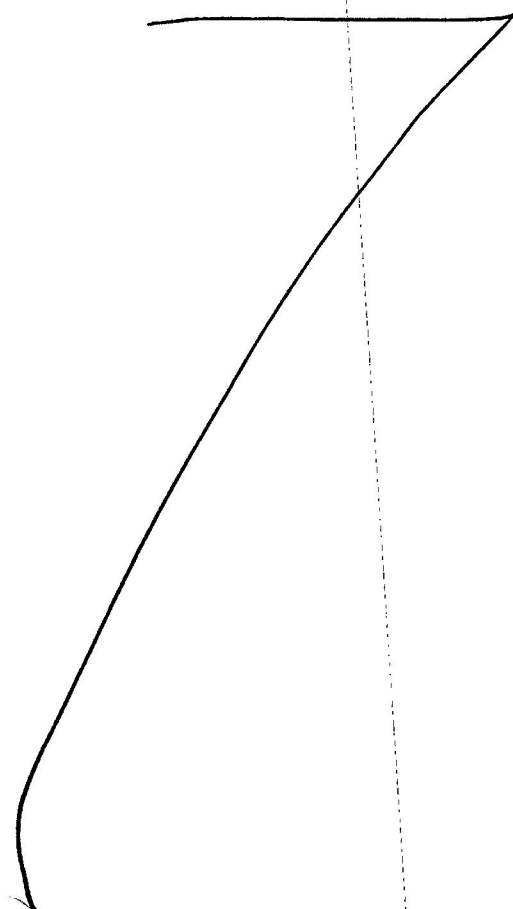
Ejemplo	R	Espectro de Masas (M+1)
3		830
4		870
5		821
6		867
7		793
8		832

140

~~140~~

-49-

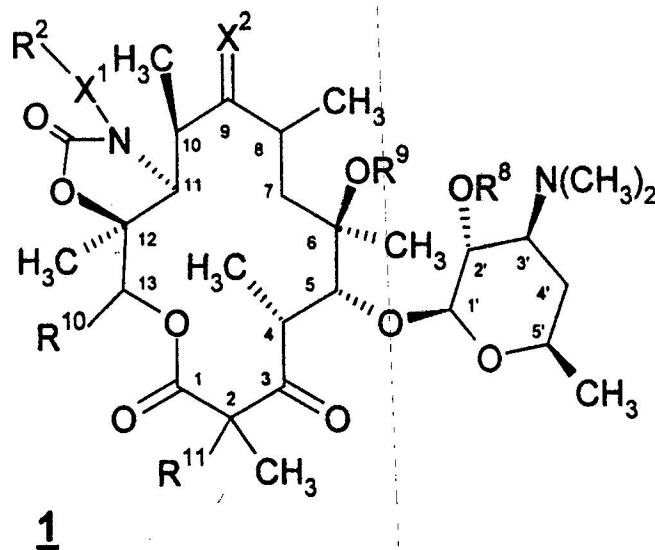
9	 <chem>Clc1ccccc1c2nn[nH]2</chem>	867
10	 <chem>CC(=O)NCCc1c[nH]cn1</chem>	839



Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^1 es O, $-CR^4R^5-$ o $-NR^4-$;

X^2 es $=O$ u $=NOR^1$;

R^1 es H o alquilo C_1-C_{10} , estando de 1 a 3 átomos de carbono de dicho alquilo opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, S y $-N(R^4)-$, y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, alcoxi C_1-C_{10} , alcanóilo C_1-C_{10} , halógeno, nitro, ciano, heterociclilo de 4 a 10 miembros, alquilo C_1-

C_{10} , $-NR^4R^5$, arilo C_6-C_{10} , $-S(O)_n$ (alquilo C_1-C_{10}), siendo n un número entero que varía de 0 a 2 y $-SO_2NR^4R^5$;

R^2 es $-(CR^4R^5)_n$ (heterociclo de 4 a 10 miembros) o $-(C-R^4R^5)_n$ (arilo C_6-C_{10}), siendo n un número entero de 0 a 6, estando de 1 a 3 grupos R^4 o R^5 del resto $-(CR^4R^5)_n$ de los grupos R^2 anteriores opcionalmente sustituidos con un sustituyente halógeno, y estando los restos heterocíclicos y arilo de los grupos R^2 anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^3 ;

10 cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6C(O)NR^1R^7$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, $-SO_2-NR^6R^7$,
 15 $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), siendo j un número entero de 0 a 2, $-(CR^1R^2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q$ (heterociclo de 4 a
 20 10 miembros), $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), siendo cada uno de q y t , independientemente, un número entero de 0 a 5, estando 1 ó 2 átomos de carbono del anillo de los restos heterocíclicos de los grupos R^{10} anteriores opcionalmente
 25 sustituidos con un resto oxo (=O) y, estando los restos

alquilo, alqueno, alquino, arilo y heterocíclico de los grupos R^{10} anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,

ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido,
 5 OR^6 , $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-N-R^6R^7$,
 $-NR^6OR^7$, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 ,
 $(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10
 miembros), siendo t un número entero de 0 a 5;

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente de
 10 H y alquilo C_1-C_6 ;

cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente de
 H, alquilo C_1-C_6 , $-(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}), y $-(CR^4R^5)_t$ (heterociclo
 de 4 a 10 miembros), siendo t un entero de 0 a 5, estando 1
 ó 2 átomos de carbono del anillo del grupo heterocíclico
 15 opcionalmente sustituidos con un resto oxo ($=O$), y estando
 los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los grupos R^6 y
 R^7 anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 3
 sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno,
 ciano, nitro, $-NR^4R^5$, trifluorometilo, trifluorometoxi,
 20 alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , hidroxilo y
 alcoxi C_1-C_6 ;

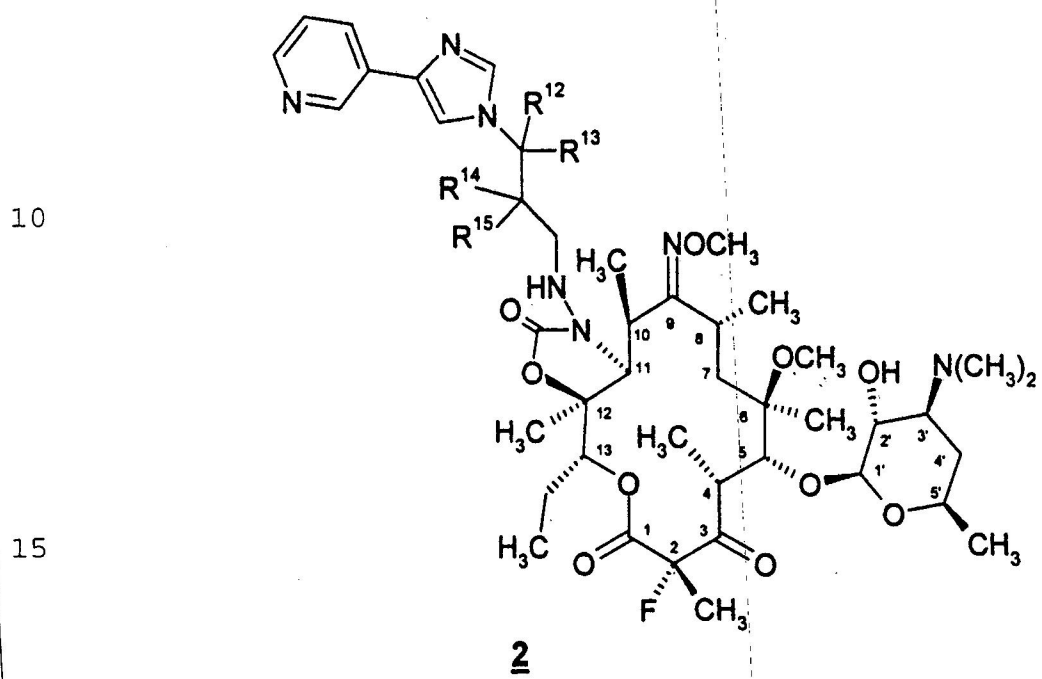
R^8 es H, $-C(O)$ (alquilo C_1-C_6), bencilo,
 benciloxicarbonilo o (alquil C_1-C_6)₃sililo;

R^9 es alquilo C_1-C_6 ;

25 R^{10} es H o alquilo C_1-C_{10} ; y

R¹¹ se selecciona de cloro, bromo, yodo, fluoro y ciano;
 con la condición de que cuando X² es =O, entonces R¹¹ es
 ciano, o de 1 a 3 de los grupos R⁴ o R⁵ del resto -(CR⁴-R⁵)_n de
 los grupos R² citados antes son alquilo C₁-C₆ o están
 5 reemplazados por un sustituyente halógeno.

2. Un compuesto de fórmula



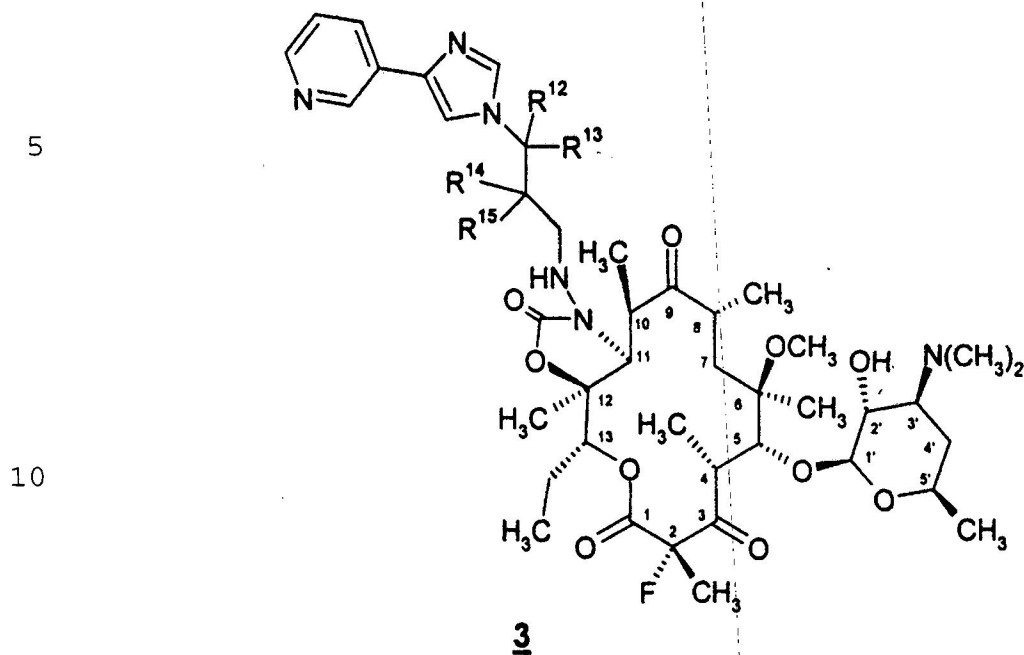
o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables
 del mismo, en la que cada uno de R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se
 20 selecciona, independientemente, de H, halógeno, metilo y
 etilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que
 R¹⁴ y R¹⁵ son ambos H y cada uno de R¹² y R¹³ se selecciona,
 independientemente, de H y metilo.

25 4. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que

cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} es H.

5. Un compuesto de fórmula



o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables
15 del mismo, en la que cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} se
selecciona, independientemente, de H, halógeno, metilo y
etilo, con la condición de que al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y
 R^{15} no sea H.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que
20 R^{14} y R^{15} son ambos H, R^{12} es metilo y R^{13} se selecciona de H y
metilo.

7. Una composición farmacéutica para el tratamiento
de un trastorno seleccionado de una infección bacteriana, una
infección protozoaria, o un trastorno relacionado con una
25 infección bacteriana o una infección protozoaria en un

8. ⁷ Un procedimiento para tratar un trastorno
5 seleccionado de una infección bacteriana, una infección
protozoaria, o un trastorno relacionado con una infección
bacteriana o una infección protozoaria en un mamífero, pez
o ave, que comprende administrar a dicho mamífero, pez o ave
una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según
10 la reivindicación 1.



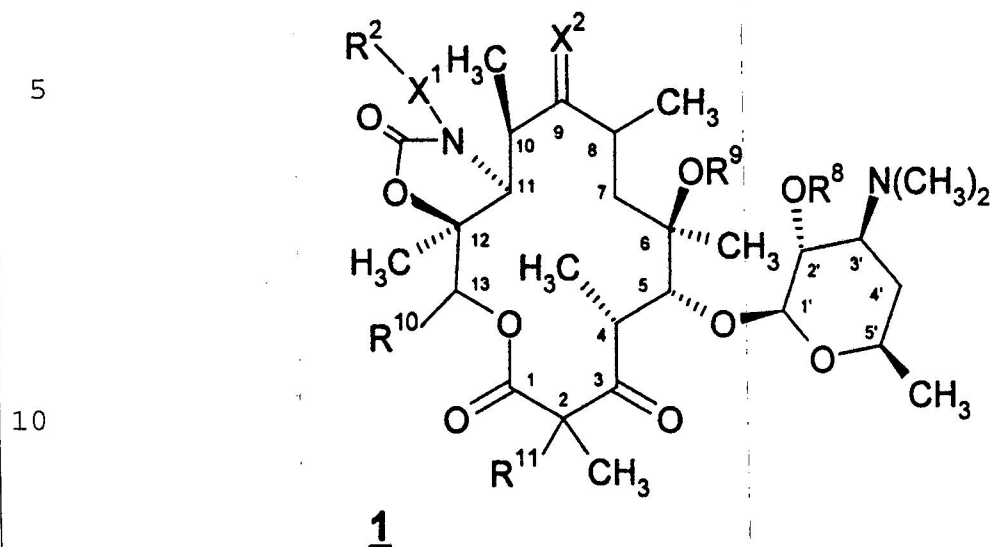
20

147 ~~147~~

Resumen de la invención

ANTIBIÓTICOS CETÓLIDOS

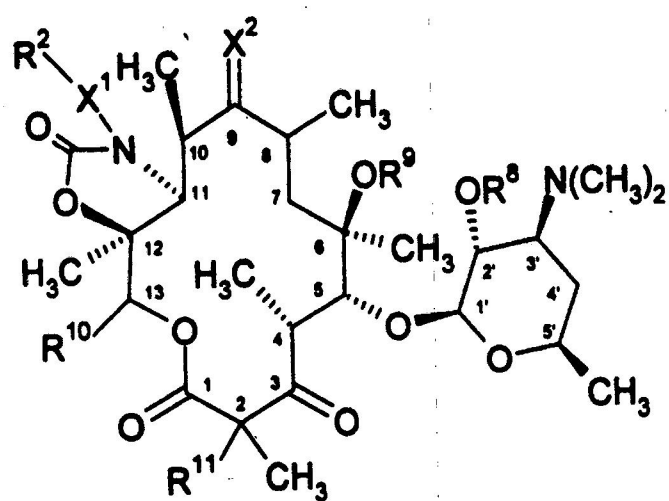
Esta invención se refiere a compuestos de fórmula 1



y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que X^1 , X^2 , R^2 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se

15 definen en la presente memoria. Los compuestos de fórmula 1 son agentes antibacterianos y antiprotozoarios que se pueden usar para tratar diversas infecciones bacterianas y protozoarias y trastornos relacionados con dichas infecciones. La invención se refiere además a composiciones

20 farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula 1 y a procedimientos para tratar infecciones bacterianas y protozoarias administrando los compuestos de fórmula 1.

**1**



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD: 00-3460

(51) INT.CL.: A61K 31/71

(22) FECHA DE PRESENTACION: 2000-01-21

(71) SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

(30) PRIORIDAD: SI

(34) No. DE SOLICITUD: 60/117,342

(72) INVENTOR(ES): TAKUSHI KANEKO, WILLIAM THOMAS McMILLEN.

(32) FECHA DE PRESENTACION: 27-01-99

(33) PAIS: US

(74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(34) TITULO: ANTIBIOTICOS CETOLIDOS

(55) RESUMEN:

Un compuesto de fórmula

o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que: X^1 es O, $-CR^4R^5-$ O $-NR^4-$; X^2 es $=O$ u $=NOR^1$; R^1 es H o alquilo C_1-C_{10} , estando de 1 a 3 átomos de carbono de dicho alquilo opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, S y $-N(R^4)-$, y estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por $-C(O)(alquilo\ C_1-C_{10})$, alcoxi C_1-C_{10} , alcanóilo C_1-C_{10} , halógeno, nitro, ciano, heterociclilo de 4 a 10 miembros, alquilo C_1-

Continúa páginas adjuntas...

C_{10} , $-NR^4R^5$, arilo C_6-C_{10} , $-S(O)_n$ (alquilo C_1-C_{10}), siendo n un número entero que varía de 0 a 2 y $-SO_2NR^4R^5$;

R^2 es $-(CR^4R^5)_n$ (heterociclo de 4 a 10 miembros) o $-(C-R^4R^5)_n$ (arilo C_6-C_{10}), siendo n un número entero de 0 a 6, estando de 1 a 3 grupos R^4 o R^5 del resto $-(CR^4R^5)_n$ - de los grupos R^2 anteriores opcionalmente sustituidos con un sustituyente halógeno, y estando los restos heterocíclicos y arilo de los grupos R^2 anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R^3 ;

10 cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6C(O)NR^1R^7$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, $-SO_2-NR^6R^7$,
 15 $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), siendo j un número entero de 0 a 2, $-(CR^1R^2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q$ (heterociclo de 4 a
 20 10 miembros), $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10 miembros), siendo cada uno de q y t , independientemente, un número entero de 0 a 5, estando 1 ó 2 átomos de carbono del anillo de los restos heterocíclicos de los grupos R^{10} anteriores opcionalmente
 25 sustituidos con un resto oxo (=O) y, estando los restos

151 ~~82~~

alquilo, alqueno, alquino, arilo y heterocíclico de los
grupos R^{10} anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 3
sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,
 ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido,
 5 OR^6 , $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-N-R^6R^7$,
 $-NR^6OR^7$, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 ,
 $(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_t$ (heterociclo de 4 a 10
 miembros), siendo t un número entero de 0 a 5;

10 cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente de
 H y alquilo C_1-C_6 ;

cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente de
 H, alquilo C_1-C_6 , $-(CR^4R^5)_t$ (arilo C_6-C_{10}), y $-(CR^4R^5)_t$ (heterociclo
 de 4 a 10 miembros), siendo t un entero de 0 a 5, estando 1
 ó 2 átomos de carbono del anillo del grupo heterocíclico
 15 opcionalmente sustituidos con un resto oxo ($=O$), y estando
 los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los grupos R^6 y
 R^7 anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 3
 sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno,
 ciano, nitro, $-NR^4R^5$, trifluorometilo, trifluorometoxi,
 20 alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , hidroxilo y
 alcoxi C_1-C_6 ;

R^8 es H, $-C(O)$ (alquilo C_1-C_6), bencilo,
 benciloxicarbonilo o (alquil C_1-C_6)₃sililo;

R^9 es alquilo C_1-C_6 ;

25 R^{10} es H o alquilo C_1-C_{10} ; y

-53-

R^{11} se selecciona de cloro, bromo, yodo, fluoro y ciano; con la condición de que cuando X^2 es $\neq 0$, entonces R^{11} es ciano, o de 1 a 3 de los grupos R^4 o R^5 del resto $-(CR^4-R^5)_n$ de los grupos R^2 citados antes son alquilo C_1-C_6 o están reemplazados por un sustituyente halógeno.

2 ~~Una composición de~~

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 02033460 00030000
Fecha (AMD): 2603-01-21 16:48:25
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2608 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Patente de Invención	☒	Modelo de Utilidad	☐
☐ Nombre e Identificación del solicitante	1	☐	
☐ Nombre e Identificación del inventor	1	☐	
☐ Título o nombre de la invención	1	☐	
☐ Descripción	32	☐	
☐ Relvindicaciones	143	☐	
☐ Resumen	149	☐	
☐ Comprobante de pago	3 y 4	☐	

COMPLETA ☒ INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

☐ Nombre e Identificación del solicitante	
☐ Nombre e Identificación del inventor o diseñador	
☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse	
☐ Representación gráfica	
☐ Comprobante de pago	

COMPLETA INCOMPLETA

Francisco Velasco R.
FIRMA RESPONSABLE.

Fecha _____

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

Folio 164

156

430

2000-03-75

RADICACIÓN N° 00-3460

CONCEPTO TÉCNICO N° 462 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES A61K 31/71

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☐ NO ☒ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☐ NO ☒ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
- SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Marzo 15/00

-----cód 202010-----
EXAMINADOR TÉCNICO



DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-01-24

EXPEDIENTE 0-3460

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | | |
|--|---------------------------------|--|
| ☒ [x] | ☐ NO [] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| ☒ SI [x] | ☐ NO [] | NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| ☒ SI [x] | ☐ NO [] | NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000). |
| ☒ [x] | ☐ NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| ☒ SI [x] | ☐ NO [] | NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| ☒ SI [x] | ☐ NO [] | NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| ☒ SI [x] | ☐ NO [] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURIDICAS : Se le recomienda al solicitante, para futuras solicitudes, indicar cual de los dos tipos de prioridad reivindica, para lo cual deberá llenar el cuadro correspondiente a tal requisito (folio 1). En la presente solicitud se tendrá como fuente normativa de reciprocidad a tener en cuenta el Convenio de París, a pesar de no haber sido llenado el cuadro correspondiente, considerando que en el aparte de anexos de la solicitud (folio 2) se llenaron los cuadros correspondientes a la presentación de la copia certificada de la primera solicitud y a la traducción simple de la misma, habiendo cumplido realmente con dichas exigencias, de lo que se deduce que se están cumpliendo los requisitos que exige el Convenio de París.

De otra parte debe explicar la razón por la cual el nombre y domicilio de la sociedad que aparece en la certificación de la copia de la solicitud de patente de invención (folio 67) no son iguales a los de la sociedad que presenta la solicitud nacional.

OTRAS OBSERVACIONES: Debe presentar comprobante de pago por concepto de excedente de palabras, sobre 150, en el extracto para publicación (artículo primero de la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

**CONTINUACION DEL SEGUNDO EXAMEN DE FORMA JURIDICO.
EXPEDIENTE 0-3460**

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☒ NO ☐ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☒ NO ☐ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 24 de enero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

157
165
392
2000-03-15

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 462

EXPEDIENTE N° 0-3460

IPC A61K 31/71

Revisar, aclarar y corregir en el capítulo descriptivo (folio 97) y la reivindicación 1 (folios 144 y 145), lo que se desea indicar cuando se establece: "..... estando 1 ó 2 átomos de carbono del anillo de los restos heterocíclicos de los grupos R¹⁰ anteriores opcionalmente sustituidos con un resto oxo (=O) y, estando los restos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y heterocíclico de los grupos R¹⁰ anteriores opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de", ya que de la forma en la cual se encuentra redactado no es claro y se presta a confusión. Además, debe tenerse en cuenta que R¹⁰ según el capítulo descriptivo (folio 98) y la reivindicación 1 (folio 145) es: "H o alquilo C₁-C₁₀".

Las reivindicaciones 2 y 5 deben presentarse como reivindicaciones dependientes de una reivindicación principal y no como reivindicaciones independientes. Esto con el fin de que se observe en una forma más clara la unidad de la invención en el capítulo reivindicatorio. Además, porque los compuestos que se desean proteger corresponden a compuestos de fórmula 1, según la reivindicación 1.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse nuevo capítulo reivindicatorio

Al corregir la reivindicación 1, debe corregirse el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático. Por este motivo, debe anexarse nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo temático.

Santa Fe de Bogotá D.C., 15 de marzo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

166
158

430
2000-03-23

EXPEDIENTE 0-3460

AUTO 0129

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Carlos R. Olarte, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 21 MAR 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 23 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.



VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA