

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040684-00000-0000

Fecha: 2011-04-01 17:33:20

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 379 FASENACIONALII

Folios: 62

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION PCT

EXPEDIENTE:

11-40684

Nuevos compuestos heterocíclicos nitrogenados, preparacion de

TITULO: los mismos y utilización de los mismos como medicamentos
antibacterianos.

CLASIFICACIÓN: C07D 471/18, A61P 31/04, A61K 31/437

SOLICITANTE: NOVEXEL

DOMICILIO: ROMAINVILLE, FRANCIA.

APODERADO: MAURICIO PATIÑO BONNET

BOGOTÁ D.C., 1 de abril de 2011

63-05-2011

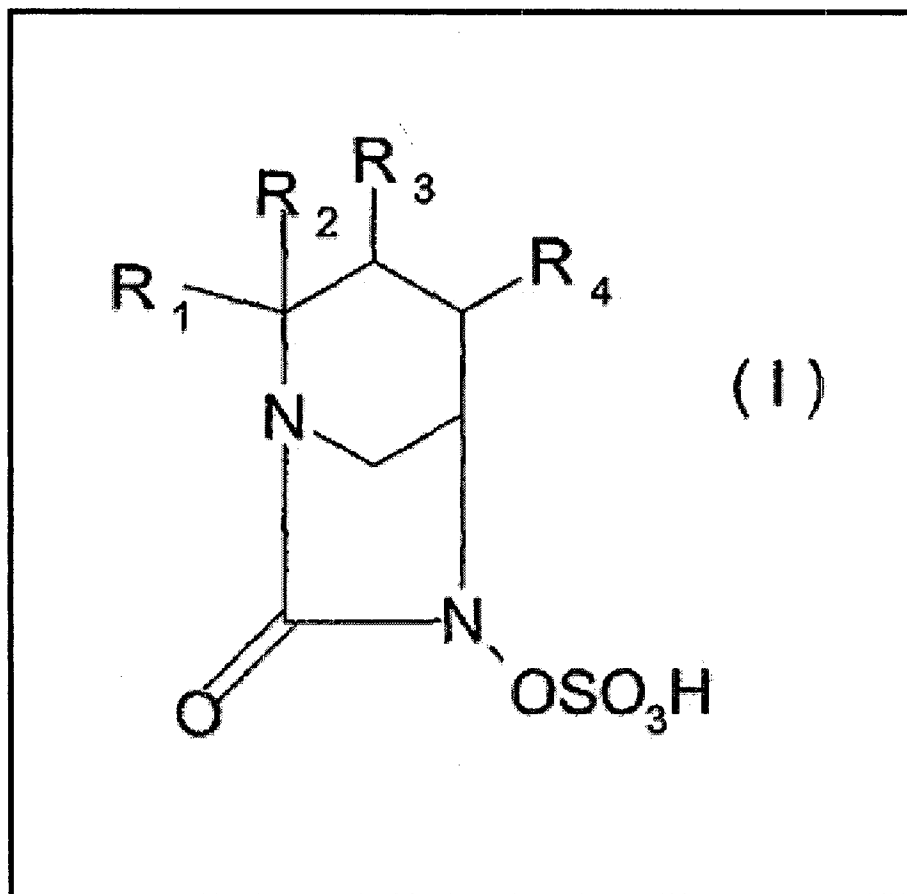
1
62

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PET SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-040684- -00000-0000 Fecha: 2011-04-01 17:33:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 62	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE REGISTRO DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente Modelo de Utilidad	
☐ Capitulo I		☒ Capitulo II	
SOLICITANTE	Nombre: NOVEXEL Dirección: 102 Avenue Gaston Roussel Domicilio: ROMAINVILLE, FRANCIA Lugar de Constitución: FRANCIA Teléfono: Fax: E - mail:		IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual _____ Número: _____
	Nombre: MAURICIO PATIÑO BONNET Dirección: Carrera 9 No. 74-08, Oficina 403 Teléfono: 3268600 Fax: 3268610 E-mail: patmarks@prietocarrizosa.com.co		IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Número: 11.342.699 TP: 73.583
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el numero de radicación (del poder). _____			
INVENTORES	Nombre: Ver Hoja Anexa de Inventores. Dirección: Ver Hoja Anexa de Inventores. Nacionalidad o Domicilio: Ver Hoja Anexa de Inventores.		
PCT Solicitud Internacional No.: PCT/IB2009/006433 Fecha: 03.08.2009 Publicación Internacional No.: WO 2010/038115 Fecha: 08.04.2010			
Título: NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS, PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS COMO MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS.			
Clasificación Internacional: C07D 471/18, A61P 31/04, A61K 31/437			
Prioridad ☒ SI ☐ NO	País de Origen	Fecha	Número de Solicitud
	FR	0805472	03.10.2008
Comprobante de pago No: 11 – 0013951 Fecha: 15 de febrero de 2011 Comprobante de pago No: 11 - 0013952 Fecha: 15 de febrero de 2011			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página			

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. Ver Hoja anexa de modificaciones PCT/IB/306 registro de cambio de dirección del Inventor
- ☐ Otros

FIGURA CARACTERÍSTICA:



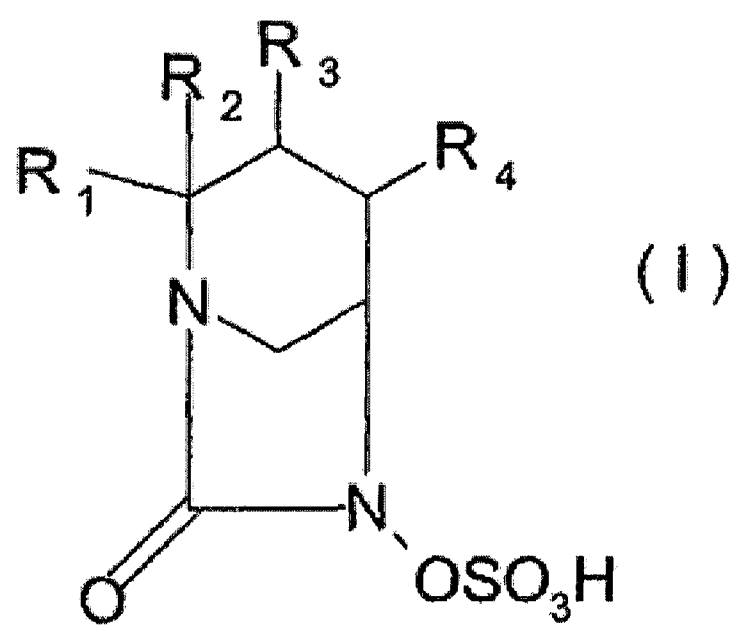
Solicito la concesión de la patente

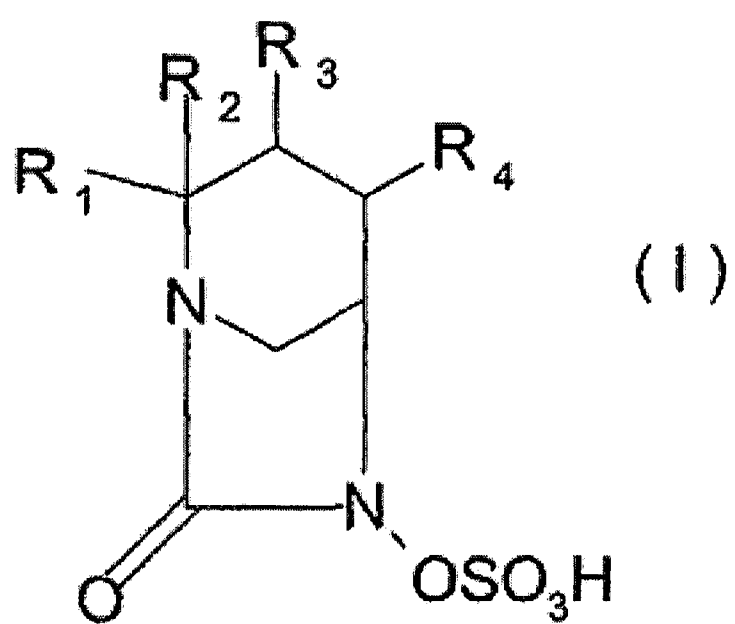
NOMBRE: MAURICIO PATIÑO BONNET

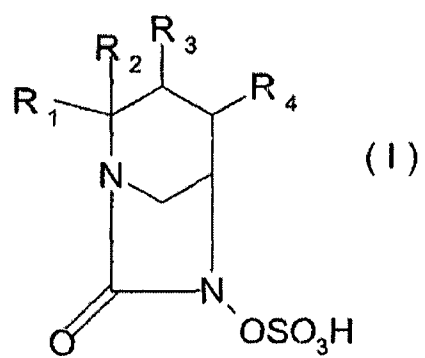
FIRMA:

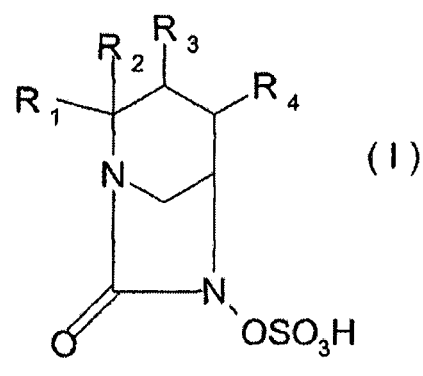
C.C. 11.342.699/T.P. 73.583

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página









HOJA DE INVENTORES

1) Nombre: Maxime LAMPILAS

Dirección: 43 rue Vasco de Gama, 75015 PARIS, Francia.

Nacionalidad: Francesa

2) Nombre: David Alun ROWLANDS

Dirección: 8, Ile de Migneaux, 78300 POISSY, Francia.

Nacionalidad: Británico

3) Nombre: Benoît LEDOUSSAL

Dirección: 34 rue des Roches, 77580 BOULEURS, Francia.

Nacionalidad: Francesa

4) Nombre: Marie-Edith GOURDEL

Dirección: 43 rue Grande, 77176 SAVIGNY LE TEMPLE, Francia.

Nacionalidad: Francesa

5) Nombre: Emilie RENAUD

Dirección: 14 Rue Maria Callas, Appt 3223, 93000 BOBIGNY, Francia.

Nacionalidad: Francesa

6) Nombre: Camine PIERRES

Dirección: 150 Boulevard Masséna, 75013 PARIS, Francia.

Nacionalidad: Francesa

7) Nombre: Adel KEBSI

Dirección: 20 Place du Marché, 94320 THIAIS, Francia.

Nacionalidad: Francesa

X

HOJA DE MODIFICACIONES

PCT/IB/306 REGISTRO DE CAMBIO DE DIRECCIÓN DEL INVENTOR

1. Nombre: Benoît LEDOUSSAL
2. Nombre: Marie-Edith GOURDEL
3. Nombre: Emilie RENAUD
4. Nombre: Camine PIERRES
5. Nombre: Adel KEBSI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0013951

Bogotá D.C., Febrero 15 de 2011 - 15:39:57

RECIBIDO DE : PRIETO & CARRIZOSA S.A.

NI 800.240.450

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387211565	15/02/2011	28.071.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL)	289.000.00	289.000.00
				\$289.000.00
=====				

SON: **DOSCIENTOS OCHENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

CLIENTE: CABINET HIRSCH & ASSOCIES

Solicitud de patente Ref. 71148

\$ 571.000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040684- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 17:33:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

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

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

, Febrero 15 de 2011 - 15:40:02

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0013952

Bogotá D.C., Febrero 15 de 2011 - 15:39:57

RECIBIDO DE : PRIETO & CARRIZOSA S.A.

NI 800.240.450

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387211565	15/02/2011	28.071.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL)	289.000.00	289.000.00
				\$289.000.00

SON: **DOSCIENTOS OCHENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

CLIENTE: CABINET HIRSCH & ASSOCIES

Solicitud de patente Ref. 71148

\$ 571.000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-040684- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 17:33:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

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

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

Febrero 15 de 2011 - 15:40:02

PRIETO & CARRIZOSA
INTELLECTUAL PROPERTY
POWER OF ATTORNEY

PRIETO & CARRIZOSA
PROPIEDAD INTELECTUAL
PODER

The undersigned IAN BUCHANAN 31/10/2009 (nosotros) acting on behalf of and representing NOVEXEL obrando en nombre propio y representación domiciled in ROMAINVILLE, FRANCE, hereby NOVEXEL con domicilio en ROMAINVILLE appoint(s) MAURICIO PATIÑO, JORGE DI TERLIZZI and NITA LAL RANCHIA Anombramos a MAURICIO PATIÑO, JORGE DI TERLIZZI y NITA LAL RANCHIA as our true and legal attorneys with the necessary powers. MARTÍN CARRIZOSA con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio suficiente:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial emblems and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial emblems and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize them to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, recordals, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in ROMAINVILLE on this 14 day of DECEMBER of 2009.

IAN BUCHANAN
P.E.O.

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósitos de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como cesiones, prórrogas, renovaciones y cambios de nombres; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar, registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y policiales, tales como acciones derivadas de nombres o enseñas comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones o recursos similares relacionados con propiedad intelectual.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitud de formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones, inscripción de afectaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, recibir toda clase de documentos y valores dando descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado, tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en _____ el _____ de _____ de 2009.

NOVEXEL SA
102, Avenue Gaston Roussel
93230 ROMAINVILLE
477 783 989 RCS BOBIGNY



CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Antoine BAILLY certifies: that the preceding signature(s) reading Jain BUCHANAN is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of CEO of **NOVEXEL** that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in **ROMAINVILLE** in accordance with the Laws of **FRANCE**.
All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in PARIS on this 12th day of JANUARY of 2010.

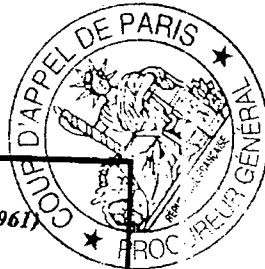
CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) Antoine BAILLY certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice Jain BUCHANAN es (son) auténtica(s); que (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) CEO de **NOVEXEL** que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple objeto social y está organizada en **ROMAINVILLE** conforme a las Leyes de **FRANCIA**.
Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello fe.

Firmado en PARIS el 12 de ENERO de 2010

31 MAR 2011
JUANITA LALINDE GARCIA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (ENO)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Y. BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Sartretille

Attesté

5. à Paris 14 JAN. 2010

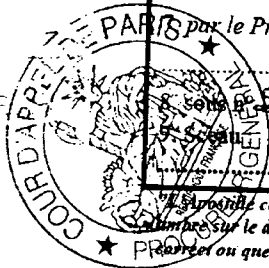
6. le

par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

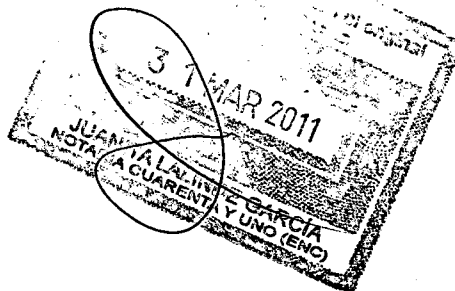
165

Jean MARTIN

Avocat général



L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

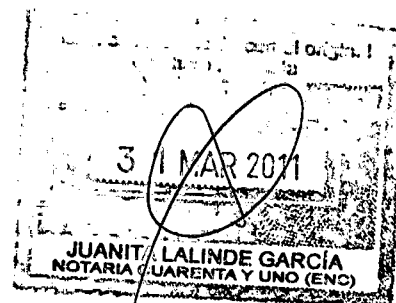
1 REPUBLICA FRANCESA

EL PRESENTE ACTO PÚBLICO

2 HA SIDO FIRMADA POR YE BAILLY

3 ACTUANDO EN CALIDAD DE NOTARIO

4 LLEVA EL SELLO DE LA NOTARIA



CERTIFICADO

5 EN PARIS

6 EL 14 DE ENERO DE 2010

7 POR EL PROCURADOR GENERAL ANTE LA CORTE DE APELACIONES

8 BAJO EL NÚMERO 2165

9 SELLO DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS

10. FIRMA:

JEAN MARTIN

La apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma y el sello del documento.

No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Republica francesa apruebe su contenido.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/038115 A1

(43) Date de la publication internationale
8 avril 2010 (08.04.2010)

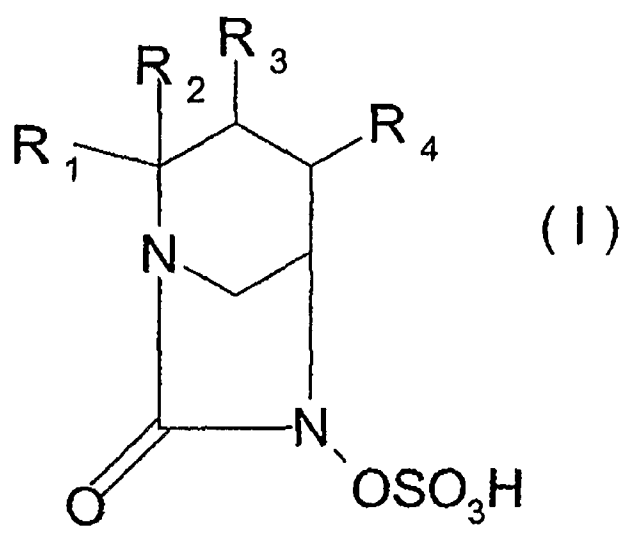
- (51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/18 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/IB2009/006433
- (22) Date de dépôt international :
3 août 2009 (03.08.2009)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
08 05472 3 octobre 2008 (03.10.2008) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
NOVEXEL [FR/FR]; 102 Avenue Gaston Roussel,
93230 Romainville (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
LAMPILAS, Maxime [FR/FR]; 43 rue Vasco de Gama,
75015 Paris (FR). ROWLANDS, David [GB/FR]; 8 Ile
de Migneaux, 78300 Poissy (FR). I.ÉDOUSSAI, Benoît
[FR/FR]; c/o Novexel, 102 Avenue Gaston Roussel,
93230 Romainville (FR). GOURDEL, Marie-Edith [FR/
FR]; c/o Novexel, 102 Avenue Gaston Roussel, 93230
Romainville (FR). RENAUD, Emilie [FR/FR]; c/o

- Novexel, 102 Avenue Gaston Roussel, 93230
Romainville (FR). PIERRES, Camille [FR/FR]; c/o
Novexel, 102 Avenue Gaston Roussel, 93230
Romainville (FR). KEBSI, Adel [FR/FR]; c/o Novexel,
102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville (FR).
- (74) Mandataires : POCHART, François et al.; Cabinet
Hirsch-Pochart & Associés, 58, avenue Marceau, 75008
Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : NOVEL NITROGENOUS HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION THEREOF AND USE THEREOF AS ANTIBACTERIAL MEDICAMENTS

(54) Titre : NOUVEAUX COMPOSES HETEROCYCLIQUES AZOTES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION COMME MÉDICAMENTS ANTIBACTÉRIENS



(57) Abstract : The invention relates to nitrogenous heterocyclic compounds of general formula (I) in which: R₁ is a (CH₂)_n-NH₂ radical, n being equal to 1 or 2; R₂ is a hydrogen atom; R₃ and R₄ together form a nitrogenous heterocycle that is aromatic in nature, with 5 ring members, containing 1, 2 or 3 nitrogen atoms, substituted on this nitrogen atom or on one of these nitrogen atoms with a (CH₂)_m-(C(O))_p-R₅ group, m being equal to 0, 1, 2 or 3, p being equal to 0 or 1 and R₅ being a hydroxyl group, in which case p is equal to 1, or an amino, (C₁-C₆)alkyl OR (C₁-C₆)dialkyl amino group, or a nitrogenous heterocycle that is aromatic in nature, with 5 or 6 ring members, containing one or two nitrogen atoms and, where appropriate, an oxygen or sulphur atom; it being understood that, when the (C(O))_p-R₅ subgroup forms a carboxyl, amino, (C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)dialkyl amino group, m is other than 0 or 1; in free form or in the form of zwitterions or of salts with inorganic or organic bases and acids which are pharmaceutically acceptable, to the preparation thereof and to the use thereof as antibacterial medicaments.

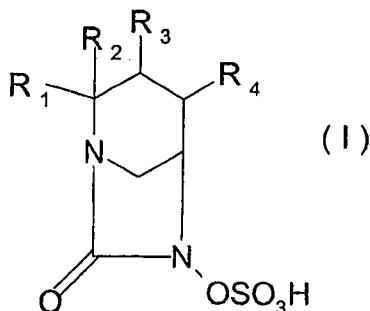
(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2010/038115 A1

REVENDICATIONS

- 1) Les composés de formule générale (I), sous leurs formes isomères ou diastéroisomères possibles, ou de mélanges:



5

dans laquelle:

R₁ représente un radical (CH₂)_n-NH₂ n étant égal à 1 ou 2;

R₂ représente un atome d'hydrogène;

R₃ et R₄ forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote, substitué sur cet atome d'azote ou sur l'un de ces atomes d'azote par un groupe (CH₂)_m-(C(O))_p-R₅, m étant égal à 0, 1, 2 ou 3, p étant égal à 0 ou 1 et R₅ représentant un groupe hydroxy, auquel cas p est égal à 1, ou un groupe amino, alkyl(C₁-C₆) ou dialkyl(C₁-C₆) amino, ou un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 ou 6 sommets renfermant 1 ou 2 atomes d'azote et, le cas échéant, un atome d'oxygène ou de soufre ;

étant entendu que lorsque le sous-groupe (C(O))_p-R₅ forme un groupe carboxy, amino, alkyl(C₁-C₆) ou dialkyl(C₁-C₆) amino, m est différent de 0 ou 1;

sous forme libre et sous forme de zwitterions et de sels avec les bases et les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

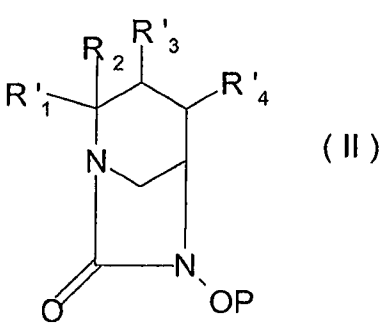
25

- 2) Les composés de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₃ et R₄ forment ensemble un radical pyrazolyle substitué.

- 3) Les composés de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R_1 est un groupement $(CH_2)_n-NH_2$, n étant égal à 1, et l'hétérocycle formé par R_3 et R_4 est substitué par un groupement $(CH_2)_m-(C(O))_p-R_5$ tel que défini à la revendication 1.
- 4) Les composés de formule générale (I) selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisés en ce que R_5 représente un groupe amino, alkyl(C_1-C_6) ou dialkyl(C_1-C_6) amino.
- 5) L'un quelconque des composés de formule générale (I) selon la revendication 1 dont les noms suivent:
- la trans 8-(aminométhyl)-2-carbamoyle-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,
 - 15 - la trans 8-(aminométhyl)-2-diméthylcarbamoyle-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,
 - la trans 8-(aminométhyl)-2-méthylcarbamoyle-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,
 - 20 - la trans 8-(aminométhyl)-1-(2-aminoéthyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,
 - la trans 8-(aminométhyl)-2-(2-aminoéthyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,
 - 25 - la trans 8-(aminométhyl)-2-(2-pyridinyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,
 - 30 - l'acide trans 8-(aminométhyl)-5,6-dihydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-2(8H)-acétique,
 - le trans 8-(aminométhyl)-5,6-dihydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-2(8H)-acétamide,

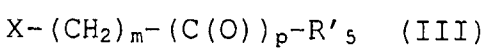
sous forme libre, de zwitterions et de sels avec les bases et les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables et sous ses formes isomères ou diastérisomères possibles, ou de mélanges.

5 6) Procédé de préparation des composés de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (II) :



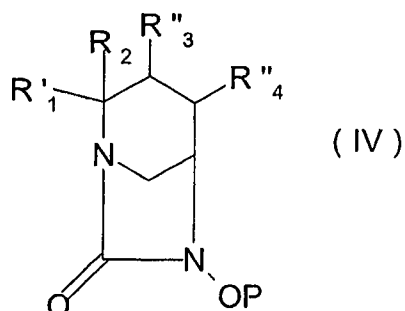
dans laquelle R'1 représente un radical R1 dans lequel l'atome d'azote est protégé, R2 est tel que défini à la revendication 1, R'3 et R'4 forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote et P représente un groupement protecteur du radical hydroxy, en présence d'une base, par un composé de formule (III) :

15

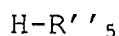


dans laquelle X représente un atome d'halogène ou un groupement OH pouvant être activé, m et p sont tels que définis à la revendication 1 et R'5 représente un radical R5 dans lequel le groupe réactif amino ou carboxy est le cas échéant protégé, pour obtenir un composé de formule (IV):

20

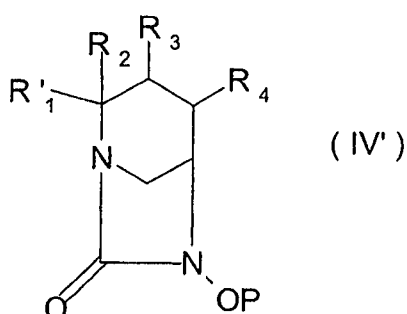


dans laquelle R₁, R₂ et P sont tels que définis plus haut et R₃ et R₄ forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets tel que défini plus haut pour R₃ et R₄,
5 substitué par un groupement (CH₂)_m-(C(O))_p-R₅, m, p et R₅ étant tels que définis plus haut,
puis déprotège le radical hydroxy et soumet le composé obtenu à une réaction de sulfatation par action de SO₃ complexé,
puis, le cas échéant, soumet le composé obtenu à une ou
10 plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre approprié :
- déprotection de la ou des fonctions aminées et le cas échéant carboxy présentes,
- salification,
- échange d'ions,
15 - dédoublement ou séparation de diastéréoisomères.
7) Procédé de préparation des composés de formule (I) dans lesquels m est égal à 0, p est égal à 1 et R₅ représente R₅, R₅ représentant un groupe amino, alkyl(C₁-C₆) ou dialkyl(C₁-C₆) amino, caractérisé en ce que l'on traite un composé de
20 formule (II) telle que définie à la revendication 6, en présence d'une base, par le diphosgène, puis par une amine de formule



dans laquelle R₅ est tel que défini ci-dessus, pour obtenir
25 un composé de formule (IV') :

45



dans laquelle R'_1 , R_2 et P sont tels que définis à la revendication 6 et R_3 et R_4 forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets tel que défini à la revendication 6, substitué par un groupement $-C(O)-R''_5$, R''_5 étant tel que défini ci-dessus, puis poursuit la synthèse comme décrit à la revendication 6.

8) A titre de médicaments, les composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4, ainsi que leurs sels avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

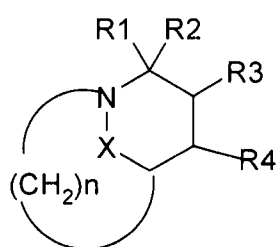
9) A titre de médicaments, les composés tels que définis à la revendication 5.

10) Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un médicament selon l'une des revendications 8 et 9.

**NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS, PREPARACIÓN
DE LOS MISMOS Y UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS COMO MEDICAMENTOS
ANTIBACTERIANOS**

5 La invención se refiere a compuestos heterocíclicos nitrogenados, a la preparación de los mismos y a la utilización de los mismos como medicamentos antibacterianos.

La solicitud WO 04/052891 describe, concretamente, compuestos que responden a la fórmula siguiente:



10 en la cual:

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un radical COOH, COOR, CN, (CH₂)_nR₅, CONR₆R₇ o



R se elige del grupo constituido por un radical alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógenos o por un radical piridilo, un radical -CH₂-alquenilo que contiene un total de 3 a 9 átomos de carbono, un grupo (poli)alcoxialquilo que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y de 3 a 10 átomos de carbono, un radical arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono o aralquilo que contiene de 7 a 11 átomos de carbono, estando el núcleo del radical arilo o aralquilo eventualmente sustituido por un radical OH, NH₂, NO₂, alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que
15 contiene de 1 a 6 átomos de carbono o por uno o varios átomos de halógenos,

20 R₅ se elige del grupo constituido por un radical COOH, CN, OH, NH₂, CO-NR₆R₇, COOR, OR, estando R definido como anteriormente,

R₆ y R₇ se eligen individualmente del grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que contiene de 1 a 6
25 átomos de carbono, arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono y aralquilo que contiene de 7 a 11 átomos de carbono y un radical alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por un radical piridilo,

n' es igual a 1 o 2,

30 R₃ y R₄ forman juntos un fenilo o un heterociclo de carácter aromático de 5 o 6 vértices que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituido por uno o varios grupos R', siendo elegido R' del grupo constituido por los radicales -(O)_a-(CH₂)_b-(O)_a-CONR₆R₇, -(O)_a-(CH₂)_b-OSO₃H, -(O)_a-(CH₂)_b-SO₃H,

$-(O)_a-SO_2R$, $-(O)_a-SO_2-CHAl_3$, $-(O)_a-(CH_2)_b-NR_6R_7$,
 $-(O)_a-(CH_2)_b-NH-COOR$, $-(CH_2)_b-COOH$, $-(CH_2)_b-COOR$, $-OR''$, OH ,
 $-(CH_2)_b$ - fenilo y $-(CH_2)_b$ - heterociclo de carácter aromático de 5 o 6 vértices que contiene
 de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el fenilo y el
 5 heterociclo eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos, alquilo que contiene de 1 a
 6 átomos de carbono, alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono o CF_3 , siendo R , R_6 y
 R_7 tal como se definieron anteriormente, siendo R'' elegido del grupo constituido por radicales
 alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono sustituidos por uno o varios radicales
 hidroxil, hidroxil protegidos, oxo, halógenos o ciano, a es igual a 0 o 1 y b es un número entero
 10 de 0 a 6, siendo evidente que, cuando R' es OH , R_1 representa el radical $CONR_6R_7$, en el cual
 R_6 o R_7 es un alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R_2 se elige del grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y
 los radicales R , $S(O)_mR$, OR , $NHCOR$, $NHCOOR$ y $NHSO_2R$, siendo R tal como se definió
 anteriormente y siendo m igual a 0, 1 o 2,

15 X representa un grupo divalente $-C(O)-B-$ unido al átomo de nitrógeno por el átomo de
 carbono,

B representa un grupo divalente $-O-(CH_2)_n-$ unido al carbonilo por el átomo de
 oxígeno, un grupo $-NR_8-(CH_2)_n-$ ó $-NR_8-O-$ unido al carbonilo por el átomo de nitrógeno, n
 es igual a 0 o 1 y R_8 se elige del grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical OH ,
 20 R , OR , Y , OY , Y_1 , OY_1 , Y_2 , OY_2 , Y_3 , $O-CH_2-CH_2-S(O)_m-R$, $SiRaRbRc$ y $OSiRaRbRc$,
 representando Ra , Rb y Rc , individualmente, un radical alquilo lineal o ramificado que
 contiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo que contiene de 6 a 10 átomos de
 carbono, siendo R y m definidos como anteriormente,

Y se elige del grupo constituido por los radicales COH , COR , $COOR$, $CONH_2$,
 25 $CONHR$, $CONHOH$, $CONHSO_2R$, CH_2COOH , CH_2COOR , $CHF-COOH$, $CHF-COOR$, CF_2-
 $COOH$, CF_2-COOR , CN , CH_2CN , $CH_2CONHOH$, $CH_2CONHCN$, CH_2 tetrazol, CH_2 tetrazol
 protegido, CH_2SO_3H , CH_2SO_2R , $CH_2PO(OR)_2$, $CH_2PO(OR)(OH)$, $CH_2PO(R)(OH)$ y
 $CH_2PO(OH)_2$,

Y_1 se elige del grupo constituido por los radicales SO_2R , SO_2NHCOH , SO_2NHCOR ,
 30 $SO_2NHCOOR$, $SO_2NHCONHR$, $SO_2NHCONH_2$ y SO_3H ,

Y_2 se elige del grupo constituido por los radicales $PO(OH)_2$, $PO(OR)_2$, $PO(OH)(OR)$
 y $PO(OH)(R)$,

Y_3 se elige del grupo constituido por los radicales tetrazol, tetrazol sustituido por el
 radical R , escuarato, NH o NR tetrazol, NH o NR tetrazol sustituido por el radical R ,
 35 $NHSO_2R$ y $NRSO_2R$, CH_2 tetrazol y CH_2 tetrazol sustituido por R , estando R definido como
 anteriormente, y

n es igual a 1 o 2,

así como las sales de estos compuestos con bases o ácidos minerales u orgánicos.

Los átomos de carbono asimétricos contenidos en los compuestos de fórmula (I) pueden, independientemente unos de otros, presentar la configuración R, S o RS y los compuestos de fórmula (I) se presentan, por tanto, en forma de enantiómeros puros o de diastereoisómeros puros o en forma de mezcla de enantiómeros, concretamente de racematos, o de mezclas de diastereoisómeros.

Además, como el sustituyente R₁, R₂ o R₄ considerado individualmente, por una parte, y X, por otra parte, pueden estar en posición cis y/o trans respecto al ciclo al cual están unidos, los compuestos de fórmula (I) se presentan en forma de isómeros cis o de isómeros trans o de mezclas.

Por otra parte, la solicitud WO 02/100860 describe compuestos parecidos.

El solicitante ha descubierto que, entre los compuestos descritos en la solicitud WO 04/052891, determinados compuestos concretos, ninguno de los cuales se describe en la parte experimental de dicha solicitud, presentan propiedades antibacterianas absolutamente inesperadas.

El carácter único de los compuestos de la invención reside en el hecho de que presentan una excelente actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa*, una cepa bacteriana frecuentemente hallada en infecciones nosocomiales así como en pacientes que padecen mucoviscidosis.

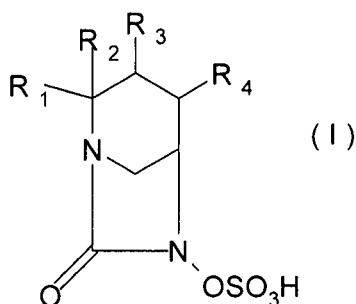
Esta actividad interesante e inesperada no está presente en los compuestos más parecidos preparados en la solicitud WO 04/052891. La misma se ilustra más adelante en la parte experimental.

Además, los compuestos de la invención han mostrado ser activos en modelos de infección animal, incluyendo sobre las cepas habitualmente resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados. Los compuestos de la invención son capaces de bloquear los principales mecanismos de resistencia de las bacterias que son las β -lactamasas, las bombas de flujo y las mutaciones de las porinas.

Los compuestos de la invención son compuestos que responden a la fórmula anterior, en la cual R₂ representa un átomo de hidrógeno, X representa un grupo divalente C(O)NR₈ en el cual R₈ es un radical OY₁, siendo Y₁ un radical SO₃H y, sobre todo, que implica la combinación concreta de sustituyentes R₁, R₃, R₄ siguiente:

R₁ representa un radical alquilo sustituido por un radical amino y R₃ y R₄ forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 vértices sustituido por un grupo que incluye o consiste en un sustituyente polar de tipo amino o heterociclo aromático aminado o carboxi.

La invención, por tanto, tiene por objeto los compuestos de fórmula general (I), en sus formas isómeras o diastereoisómeras posibles o mezclas:



en la cual:

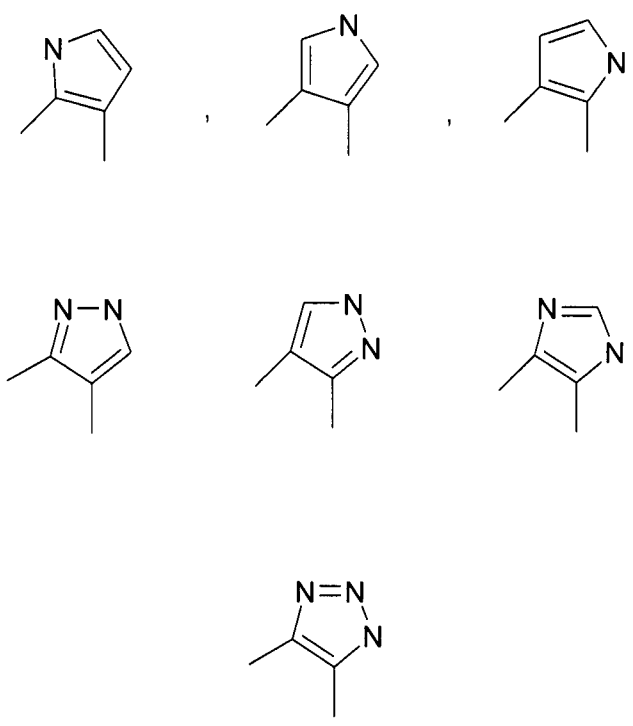
R_1 representa un radical $(CH_2)_n-NH_2$, siendo n igual a 1 o 2;

R_2 representa un átomo de hidrógeno;

- 5 R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 vértices que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, sustituido en este átomo de nitrógeno o en uno de estos átomos de nitrógeno por un grupo $(CH_2)_m-(C(O))_p-R_5$, siendo m igual a 0, 1, 2 o 3, siendo p igual a 0 o 1 y representando R_5 un grupo hidroxilo, en cuyo caso p es igual a 1, o un grupo amino, alquilo(C_1-C_6) o dialquilo(C_1-C_6) amino, o un heterociclo nitrogenado de
- 10 carácter aromático de 5 o 6 vértices que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y, eventualmente, un átomo de oxígeno o de azufre;
- siendo evidente que, cuando el sub-grupo $(C(O))_p-R_5$ forma un grupo carboxi, amino o alquilo(C_1-C_6) o dialquilo(C_1-C_6) amino, m es diferente de 0 o 1;
- en forma libre y en forma de zwitteriones y de sales con bases y ácidos minerales u orgánicos
- 15 farmacéuticamente aceptables.

Por radical alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono se entiende, concretamente, el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, así como butilo, pentilo o hexilo, lineales o ramificados.

- 20 Por heterociclo de carácter aromático de 5 vértices que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno se entiende los elegidos de la lista que se muestra a continuación, simbolizando los dos enlaces la unión con el ciclo nitrogenado formado por R_3 y R_4 :



Por heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 o 6 vértices que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y, eventualmente, 1 átomo de oxígeno o de azufre, se entiende aquellos del tipo representado anteriormente, o un ciclo oxazol o tiazol, o un ciclo de 6 vértices de tipo
 5 piridina, piracina, pirimidina o piridacina, estando unido el heterociclo a la cadena o al heterociclo formado por R_3 y R_4 por un átomo de nitrógeno o por un átomo de carbono.

Entre las sales de ácidos de productos de fórmula (I) se pueden citar, entre otras, las formadas con ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico o fosfórico, o con ácidos orgánicos como el ácido fórmico, acético, trifluoroacético,
 10 propiónico, benzoico, maléico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, alcanosulfónicos tales como los ácidos metano y etano sulfónicos, arilsulfónicos tales como los ácidos benceno y paratolueno sulfónicos.

Entre las sales de bases de productos de fórmula (I) se pueden citar, entre otras, las formadas con bases minerales tales como, por ejemplo, hidróxido de sodio, de potasio, de
 15 litio, de calcio, de magnesio o de amonio, o con bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris (hidroximetil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, dicitclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaina, lisina, arginina, histidina, N-metilglucamina, o incluso las sales de fosfonio, tales como alquilfosfonio, arilfosfonios, alquilarilfosfonio, alquenilarilfosfonio o
 20 sales de amonios cuaternarios tales como sal de tetra n-butilamonio.

Los átomos de carbono asimétricos contenidos en los compuestos de fórmula (I) pueden, independientemente unos de otros, presentar la configuración R, S o RS, y los compuestos de fórmula (I) se presentan, por tanto, en forma de enantiómeros puros o de diastereoisómeros puros o en forma de mezcla de enantiómeros, concretamente de racematos, o de mezclas de diastereoisómeros.

Además, como el sustituyente R₁, por una parte, y la cadena -C(O)-N(OSO₃H)-, por otra parte, pueden estar en posición cis y/o trans respecto al ciclo al cual están unidos, los compuestos de fórmula (I) se presentan en forma de isómeros cis o de isómeros trans o de mezclas.

Entre los compuestos de fórmula (I), la invención tiene por objeto, concretamente, los compuestos en los cuales R₃ y R₄ forman un heterociclo pirazolilo sustituido.

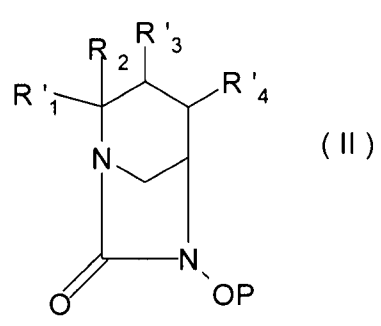
Entre los compuestos de fórmula (I), la invención tiene por objeto, concretamente, aquellos en los cuales R₁ es un grupo (CH₂)_n-NH₂, siendo n igual a 1, y el heterociclo formado por R₃ y R₄ está sustituido por un grupo (CH₂)_m-(C(O))_p-R₅ tal como se definió anteriormente y, más concretamente entre los mismos, aquellos en los cuales R₅ representa un grupo amino, alquilo(C₁-C₆) o dialquilo(C₁-C₆) amino, siendo m y p tal como se definieron anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I), la invención tiene por objeto, más concretamente, los compuestos descritos más adelante en la parte experimental y, concretamente, aquellos cuyo nombre se muestra a continuación:

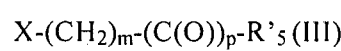
- trans 8-(aminometil)-2-carbamoil-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-dimetilcarbamoil-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
- 25 - trans 8-(aminometil)-2-metilcarbamoil-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-1-(2-aminoetil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-(2-aminoetil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
- 30 - trans 8-(aminometil)-2-(2-piridinil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
- ácido trans [[8-(aminometil)-5,6-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4H-4,7-metanopirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-2(8H)-acético,
- 35 - trans 8-(aminometil)-5,6-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4H-4,7-metanopirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-2(8H)-acetamida,

en forma libre, de zwitteriones y de sales con bases y ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables y en sus formas isómeras o diastereoisómeras posibles, o mezclas.

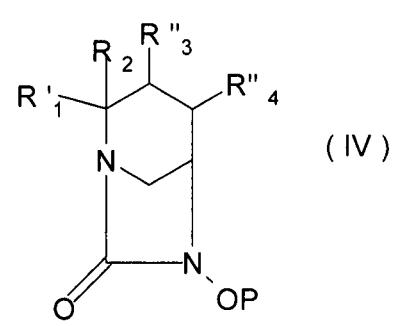
Otro objeto de la invención es un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II):



en la cual R'1 representa un radical R1 en el cual el átomo de nitrógeno está protegido, R2 es tal como se definió anteriormente, R'3 y R'4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 vértices que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno y P representa un grupo protector del radical hidroxí, en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III):



en la cual X representa un átomo de halógeno o un grupo OH que puede estar activado, m y p son tal como se definieron anteriormente y R'5 representa un radical R5 en el cual el grupo reactivo amino o carboxi está, eventualmente, protegido, para obtener un compuesto de fórmula (IV):



en la cual R'1, R2 y P son tal como se definieron anteriormente y R''3 y R''4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 vértices tal como se definió anteriormente para R3 y R4, sustituido por un grupo (CH2)m-(C(O))p-R'5, siendo m, p y R'5 tal como se definieron anteriormente,

a continuación, se desprotege el radical hidroxí y el compuesto obtenido se somete a una reacción de sulfatación por acción de SO3 complejoado, a continuación, eventualmente, se somete el compuesto obtenido a una o varias de las reacciones siguientes, en un orden adecuado:

- desprotección de la o las funciones aminadas y, eventualmente, carboxi presentes,
- formación de sales,
- intercambio de iones,
- desdoblamiento o separación de diastereoisómeros.

5 La protección previa de la amina a nivel de R'_1 y R'_5 se realiza, concretamente, en forma de derivados bencilados o tritilados, en forma de carbamatos, concretamente de alilo, bencilo, fenilo o tercbutilo, o incluso en forma de derivados sililados tales como los derivados tercbutilo dimetilo, trimetilo, trifenilo o incluso difeniltercbutil-sililo, o incluso de derivados fenilsulfonilalquilo o cianoalquilo.

10 La desprotección se puede realizar mediante diferentes métodos conocidos por los expertos en la materia, según la naturaleza del grupo protector. Concretamente, se puede realizar por la acción de un ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético, obteniéndose entonces el compuesto desprotegido en forma de sal de ácido. También se puede realizar por hidrogenolisis o con ayuda de complejos solubles de paladio 0 o por la acción del fluoruro de tetrabutylamonio o por reducción. Se proporciona una ilustración más adelante en la parte experimental.

La protección previa del carboxi a nivel de R'_5 se realiza, concretamente, en forma de derivados de tipo ésteres, concretamente de alquilo, alilo, bencilo, bencidrilo o p-nitro bencilo.

20 La desprotección se puede realizar mediante diferentes métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, por saponificación, hidrólisis ácida, hidrogenolisis o clivado con ayuda de complejos solubles del paladio 0.

La base en cuya presencia se hacen reaccionar los compuestos de fórmulas (II) y (III) puede ser, por ejemplo, un carbonato alcalino, pero se pueden usar otras bases conocidas por los expertos en la materia.

25 La protección previa del hidroxilo del compuesto de fórmula (II) se realiza de forma clásica, en forma de éteres, de ésteres o de carbonatos. Los éteres pueden ser éteres de alquilo o de alcoxilalquilo, preferiblemente éteres de metilo o de metoxietoximetilo, éteres de arilo o, preferiblemente, de aralquilo, por ejemplo, de bencilo, o éteres sililados, por ejemplo, los derivados sililados citados anteriormente. Los ésteres pueden ser cualquier éster clivable conocido por los expertos en la materia y, preferiblemente, acetato, propionato o benzoato o p-nitrobenzoato. Los carbonatos pueden ser, por ejemplo, carbonatos de metilo, tercbutilo, alilo, bencilo o p-nitrobencilo.

35 La desprotección se realiza por los medios conocidos por los expertos en la materia, concretamente saponificación, hidrogenolisis, clivado mediante complejos solubles del paladio 0, hidrólisis en medio ácido o, incluso, para los derivados sililados, tratamiento con fluoruro de tetrabutylamonio. Se proporciona una ilustración más adelante en la parte experimental.

La eventual activación del hidroxilo del compuesto de fórmula (III) se realiza en forma de mesilato o tosilato, en las condiciones conocidas por los expertos en la materia.

La reacción de sulfatación se realiza por la acción de complejos de SO_3 tales como SO_3 -piridina o SO_3 -dimetilformamida; la sal formada, por ejemplo la sal de piridina, se puede
5 cambiar a continuación, por ejemplo, por una sal de otra amina, de amonio cuaternario o de un metal alcalino. Se proporciona una ilustración en la parte experimental.

La formación de sales con ácidos, eventualmente, se realiza por adición de un ácido en fase soluble al compuesto. La formación de sales con bases de la función sulfooxi se puede realizar a partir de la sal de amina y, concretamente, de piridina, obtenida por la acción del
10 complejo SO_3 -amina, y se obtienen las otras sales a partir de esta sal de amina. Concretamente, se puede realizar con una resina de intercambio iónico.

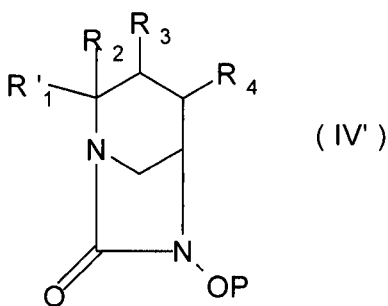
La separación de enantiómeros y diastereoisómeros se puede realizar según las técnicas conocidas por los expertos en la materia, concretamente por cromatografía, en fase quiral o no.

15 También se describen ejemplos de condiciones que se pueden usar en la solicitud WO 04/052891, o también en la solicitud 02/100860.

Los compuestos de fórmula (I) en los cuales m es igual a 0, p es igual a 1 y R_5 representa R''_5 , representando R''_5 un grupo amino, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) o dialquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) amino, se pueden obtener también mediante un procedimiento caracterizado porque se trata un
20 compuesto de fórmula (II), tal como se definió anteriormente, en presencia de una base, con difosgeno y, a continuación, con una amina de fórmula



en la cual R''_5 tiene los valores de R_5 anteriores, para obtener un compuesto de fórmula (IV'):



en la cual R'_1 , R_2 y P son tal como se definieron anteriormente y R_3 y R_4 forman juntos un
25 heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 vértices tal como se definió anteriormente sustituido por un grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{R''}_5$, siendo R''_5 tal como se definió anteriormente, y, a continuación, continúa la síntesis como se describió anteriormente para el caso del compuesto de fórmula (IV).

La base utilizada durante la acción del difosgeno puede ser, concretamente, una amina
30 terciaria, tal como la trietilamina.

Estos mismos compuestos de fórmula (I) se pueden obtener también, eventualmente, mediante un procedimiento caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II), tal como se definió anteriormente, con isocianato de trimetilsililo o con un isocianato de fórmula $\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-N=C=O}$

- 5 para obtener un compuesto correspondiente a la fórmula (IV) y, a continuación, continúa la síntesis como se describió anteriormente.

- Los compuestos de fórmula (I) en los cuales R_5 representa un heterociclo se pueden obtener mediante las diferentes reacciones conocidas por los expertos en la materia para formar los enlaces C-N y, concretamente, mediante catálisis con paladio o con cobre, como la
10 descrita en uno de los ejemplos que se exponen a continuación.

- Como se indicó anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) presentan una excelente actividad como antibiótico sobre *Pseudomonas aeruginosa*, así como sobre modelos de infección animal por cepas resistentes a los agentes antibacterianos comúnmente utilizados. Esta notable e inesperada actividad como antibiótico no se había observado en los
15 compuestos descritos en la solicitud WO 04/052891 ni, concretamente, en los compuestos estructuralmente similares. Esto se ilustra más adelante.

- Estas propiedades hacen que dichos compuestos sean aptos, en forma libre y de zwitteriones o de sales de ácidos y de bases farmacéuticamente aceptables, para ser usados como medicamentos para el tratamiento de infecciones graves por *Pseudomonas*,
20 concretamente infecciones nosocomiales, y, de forma general, las principales infecciones de los sujetos en riesgo. En concreto, se puede tratar de infecciones de las vías respiratorias, por ejemplo, neumonía aguda o infecciones crónicas de las vías inferiores, infecciones de la sangre, por ejemplo septicemias, infecciones agudas o crónicas de las vías urinarias, las del sistema auditivo, por ejemplo otitis externa maligna u otitis crónica supurante, las de la piel y
25 tejidos blandos, por ejemplo dermatitis, heridas infectadas, foliculitis, piodermitis, formas rebeldes de acné, infecciones oculares, por ejemplo úlcera de la córnea, las del sistema nervioso, concretamente meningitis y abscesos cerebrales, infecciones cardíacas tales como endocarditis, infecciones óseas y de las articulaciones, tales como pioartrosis estenoarticular, osteomielitis vertebral, sínfisis púbica, infecciones del tracto gastro-intestinal, tal como
30 enterocolitis necrosante e infecciones perirrectales.

Por tanto, la presente invención tiene igualmente por objeto, a modo de medicamentos y, concretamente, de medicamentos antibióticos, los compuestos de fórmula (I) tal como se definieron anteriormente, en forma libre y en forma de zwitteriones y de sales con bases y ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

- 35 Entre los compuestos de fórmula (I), la invención tiene por objeto, concretamente, a modo de medicamentos, los compuestos en los cuales R_3 y R_4 forman un heterociclo pirazolilo sustituido.

Entre los compuestos de fórmula (I), la invención tiene por objeto, más concretamente, a modo de medicamentos, los compuestos en los cuales R_1 es un grupo $(CH_2)_n-NH_2$, siendo n igual a 1, y el heterociclo formado por R_3 y R_4 está sustituido por un grupo $(CH_2)_m-(C(O))_p-R_5$ tal como se definió anteriormente y, más concretamente, entre los mismos, aquellos en los
5 cuales R_5 representa un grupo amino, alquilo(C_1-C_6) o dialquilo(C_1-C_6) amino, siendo m y p tal como se definieron anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I), la invención tiene por objeto, específicamente, a modo de medicamentos, los compuestos cuyo nombre se muestra a continuación:

- trans 8-(aminometil)-2-carbamoil-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e]
10 [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-dimetilcarbamoilo-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-metilcarbamoilo-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
- 15 - trans 8-(aminometil)-1-(2-aminoetil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-(2-aminoetil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-(2-piridinil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-
20 e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
- ácido trans [[8-(aminometil)-5,6-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4H-4,7-metanopirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-2(8H)-acético,
- trans 8-(aminometil)-5,6-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4H-4,7-metanopirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-2(8H)-acetamida,
- 25 en forma libre, de zwitteriones y de sales con bases y ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables y en sus formas isómeras o diastereoisómeras posibles, o mezclas.

La invención tiene también por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los compuestos según la invención tal como se han
30 definido anteriormente. Estas composiciones se pueden administrar por vía oral, rectal, parenteral, concretamente intramuscular, o de forma local por aplicación tópica sobre la piel y las mucosas.

Las composiciones según la invención pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en las formas farmacéuticas habitualmente usadas en medicina humana como, por ejemplo,
35 comprimidos simples o recubiertos, cápsulas duras, gránulos, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles; se preparan mediante los métodos habituales. El o los principios activos pueden incorporarse a excipientes habitualmente usados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de

magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes y conservantes.

Estas composiciones pueden presentarse, concretamente, en forma de producto
5 liofilizado para ser disuelto de forma extemporánea en un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril apirógena.

La dosis administrada varía según la afección tratada, el sujeto considerado, la vía de administración y el producto considerado. Puede estar comprendida, por ejemplo, entre 0,250 g y 10 g al día, por vía oral en humanos, con el producto descrito en el ejemplo 1, 4 o 5, o
10 también comprendida entre 0,25 g y 10 g al día por vía intramuscular o intravenosa.

Los productos de fórmula (I) se pueden usar igualmente como desinfectantes de instrumental quirúrgico.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Ejemplo 1: Sal de sodio y de trifluoroacetato de trans 8-(aminometil)-2-carbamoyl-4,8-
15 dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona

Etapas A

Trans-8-(hidroximetil)-4,8-dihidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e][1,3]diacepin-6(5H)-ona

El éster trans-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e][1,3]diacepina-8-carboxilato de metilo descrito en la solicitud WO2004/052891 (Ejemplo 1, etapa K) (5g, 15,2mmol) se disuelve en una mezcla 1/1 de metanol/tetrahidrofurano anhidros (100mL), en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añade NaBH₄ (2,3g, 60,9mmol) en porciones. Tras una noche en agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata con una disolución acuosa al 10% de NaH₂PO₄ (100mL). Tras evaporación hasta secado, la
20 mezcla de reacción se recupera en agua. El precipitado formado se agita durante una noche en hielo y, a continuación, se filtra y se seca a presión reducida en presencia de P₂O₅ para proporcionar el compuesto esperado (3,30g, 11,0mmol, 72%) en forma de polvo blanco.

EM (IES(+)): m/e [M+H]⁺ = 301

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) = 3,18-3,50 (ABX, 2H, N-CH₂-CH-N), 3,65-3,76 (ABX, 2H, N-CH-CH₂-OH), 4,34 (t, 1H, N-CH-CH₂-OH), 4,46 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,88 (s, 2H, CH₂-Ph), 7,29-7,43 (m, 5H, Ph), 7,66 (s, 1H, H pirazol), 12,72 (ancha, 1H, OH),
30

Etapas B

35 Trans [[4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetilo

El alcohol obtenido en la etapa A del ejemplo 1 (1,73g, 5,76mmol) se disuelve en piridina anhidra (35mL) en atmósfera de nitrógeno, a 0°C, y, a continuación, se añade cloruro de

metanosulfonilo (1,78mL, 23mmol) gota a gota. Después de 2h30 de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata con una disolución acuosa saturada con cloruro de amonio (100mL) y, a continuación, se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secan y, a continuación, se concentran a presión reducida para proporcionar el derivado esperado en forma de un aceite amarillo.

El intermedio dimesilado se disuelve en dimetilformamida anhidra (45mL), en atmósfera de nitrógeno, en presencia de azida de sodio (1,12g, 17,3mmol). La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 24h. Se añade 1 equivalente de azida, eventualmente, para que la conversión sea completa. Cuando la reacción se completa, la mezcla se trata con una disolución acuosa al 10% de NaH₂PO₄ (100mL) y, a continuación, se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan y, a continuación, se concentran a presión reducida para proporcionar la azida esperada en forma de un aceite amarillo.

El intermedio se hace reaccionar, en atmósfera de nitrógeno, en etanol puro (17,5mL) y, a continuación, se añaden sucesivamente bicarbonato de di-terc-butilo (1,38g, 6,34mmol), trietilsilano (1,38mL, 8,64mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono al 10% (52mg). Tras una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra y, a continuación, se concentra para proporcionar un aceite amarillo en bruto. Este producto bruto se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 95/5 para 1%) para proporcionar el compuesto esperado (1,36g, 3,40mmol, 34%) en forma de sólido blanco.

EM (IES(+)): m/e [M+H]⁺ = 401

¹H RMN (400MHz, MeOH-*d*₄): δ(ppm) = 1,51 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,21-3,59 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y N-CH-CH₂-NHBoc), 4,36 (m, 1H, N-CH-CH₂-OH), 4,46 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,99 (AB, 2H, CH₂-Ph), 7,41-7,52 (m, 5H, Ph), 7,63 (s, 1H, H pirazol).

25 Etapa C

Trans [[2-carbamilo-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e][1,3] diacepin-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

La amina obtenida en la etapa B del ejemplo 1 (100mg, 0,250mmol) se disuelve en diclorometano (13mL), en atmósfera de nitrógeno. Se añade trietilamina (70μL, 0,500mmol) a 0°C, seguida de difosgeno (45μL, 0,376mmol) añadido gota a gota rápidamente. Después de 2h30 de agitación a 0°C se añade rápidamente amoniaco (20% acuoso, 0,4mL) y el medio se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 1h.

El medio se traspasa a una ampolla de decantación, se enjuaga con diclorometano (5mL) y, a continuación, se lava con una disolución acuosa de fosfato de sodio al 10% (10mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (10mL). Las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan y, a continuación, se concentran a presión reducida para proporcionar, tras cromatografía en columna de sílice (eluyente CH₂Cl₂/acetato de etilo 70/30), el derivado esperado (94mg, 0,212mmol, 85%) en forma de sólido beige.

EM (IES(+)): m/e $[M+H]^+ = 443$

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,09 (dd, 1H, N- CH_2 -CH-N), 3,32 (m, 2H, CH- CH_2 -NHBoc), 3,72 (dd, 1H, N- CH_2 -CH-N), 3,98 (d, 1H, N-CH $_2$ -CH-N), 4,59 (m, 1H, CH- CH_2 -NHBoc), 4,92 (AB, 2H, N-O- CH_2 -Ph), 5,93 (ancha, 1H, NH), 6,95 (ancha, 1H, NH), 7,37-7,41 (m, 5H, Ph), 8,03 (s, 1H, H pirazol).

Etapas D

Sal de piridinio de trans [[2-carbamoilo-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

En atmósfera de nitrógeno, el derivado obtenido en la etapa C (94mg, 0,212mmol) se disuelve en dimetilformamida (0,3mL) y diclorometano (0,9mL) y, a continuación, se añade paladio al 10% sobre carbono en agua al 50% (68mg, 0,032mmol). Después de purga al vacío/nitrógeno, la mezcla de reacción se coloca en atmósfera de hidrógeno hasta la desaparición del producto de partida por HPLC. La mezcla se concentra entonces al vacío y, a continuación, se co-evapora con diclorometano anhidro y, finalmente, se seca a presión reducida en presencia de P_2O_5 durante 2h, para proporcionar el intermedio desbencilado esperado.

El derivado desbencilado se recupera en piridina anhidra (0,6mL) en presencia del complejo piridina / trióxido de azufre (68mg, 0,425mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta conversión completa por HPLC; a continuación, se evapora hasta secado tras tratamiento por adición de agua. El producto bruto de la reacción se somete a cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0 a 80/20 para 5%) para proporcionar el producto esperado (50mg, 0,093mmol, 43%) en forma de sólido blanco.

EM (IES (-)): m/e $[M]^- = 431$

^1H RMN (400MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ (ppm) = 1,52 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,41-3,53, 3,62-3,75 (m, 4H, N- CH_2 -CH-N y CH- CH_2 -NHBoc), 4,64 (m, 1H, CH- CH_2 -NHBoc), 4,98 (d, 1H, N-CH $_2$ -CH-N), 8,00 (m, 2H, Py), 8,28 (s, 1H, H pirazol), 8,74 (m, 1H, Py), 8,95 (m, 2H, Py)

Etapas E

Sal de sodio de trans [[2-carbamoilo-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se agita una suspensión de 6g de resina DOWEX 50WX8 en una disolución de sosa 2N (30mL) durante 1h y, a continuación, se vierte en una columna de cromatografía. La columna se usa con agua desmineralizada de pH neutro y, a continuación, con una mezcla de agua/THF 90/10. El derivado obtenido en la etapa D del ejemplo 1 (49mg, 0,091mmol) se disuelve en el mínimo de metanol, se vierte en la columna y se eluye con una mezcla de agua/THF 90/10. Las fracciones que contienen el sustrato se juntan, congelan y liofilizan para proporcionar la sal de sodio esperada (44mg, 0,091mmol, 100%) en forma de sólido beige.

EM (IES (-)): m/e $[M-H]^- = 431$

^1H RMN (400MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ (ppm) = 1,52 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,41-3,53, 3,62-3,75 (m, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$ y $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NHBoc}$), 4,64 (m, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NHBoc}$), 4,98 (d, 1H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$), 8,29 (s, 1H, H pirazol).

Etapas F

- 5 Sal de sodio y de trifluoroacetato de trans 8-(aminometil)-2-carbamoyl-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepin-6(5H)-ona

Se añade gota a gota una disolución de ácido trifluoroacético (2,4mL) en diclorometano (2,4mL) a una disolución de la sal de sodio obtenida en la etapa E (42mg, 0,092mmol) en diclorometano (1,2mL) en atmósfera de nitrógeno y se enfría a 0°C. La reacción se mantiene en agitación durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla se evapora hasta secado y se recupera en agua para proporcionar un precipitado beige. El precipitado se filtra y, a continuación, se lava con etanol para proporcionar el derivado esperado (12mg, 0,026mmol, 28%) en forma de sólido beige.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 3,18 (m, 1H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$), 3,40-3,47 (m, 3H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$ y $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$), 4,68 (m, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$), 4,85 (d, 1H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$), 7,79 (ancha, 1H, CONH_2), 7,87 (ancha, 1H, CONH_2), 8,09 (ancha, 3H, NH_3^+), 8,26 (s, 1H, H pirazol)

Ejemplo 2: Sal de sodio y de trifluoroacetato de la trans 8-(aminometil)-2-dimetilcarbamoyl-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepin-6(5H)-ona

- 20 Etapas A

Trans[[4,5,6,8-dihidro-2-dimetilcarbamoyl-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepin-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

- Procediendo como se indica en la etapa C del ejemplo 1, el uso del derivado obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (200mg, 0,501mmol), diclorometano (26mL), trietilamina (140 μL , 1,00mmol), difosgeno (91 μL , 0,751mmol) y dimetilamina (40% en peso acuoso, 0,634mL, 5,01mmol) proporciona, tras cromatografía en columna de sílice (eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1), el derivado esperado (170mg, 0,361mmol, 72%) en forma de sólido beige.

EM (IES(+)): m/e $[\text{M}+\text{H}]^+ = 471$

- 30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,20 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,80 (dd, 1H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$), 2,93 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,09 (m, 2H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NHBoc}$, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$), 3,51 (m, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NHBoc}$), 3,74 (d, 1H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$), 4,33 (m, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NHBoc}$), 4,69 (AB, 2H, CH_2-Ph), 4,90 (ancha, 1H, NH), 7,12-7,18 (m, 5H, Ph), 7,72 (s, 1H, H pirazol).

Etapas B

- 35 Sal de piridinio de trans [[4,5,6,8-tetrahidro-2-dimetilcarbamoyl-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepin-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Procediendo como se indica en la etapa D del ejemplo 1, el uso del derivado obtenido en la etapa A (176mg, 0,374mmol), dimetilformamida (0,5mL), diclorometano (1,6mL) y paladio

al 10% sobre carbono al 50% en agua (119mg, 0,032mmol) proporciona el intermedio desbencilado esperado.

El intermedio desbencilado, la piridina (1,1mL) y el complejo piridina / trióxido de azufre (119mg, 0,748mmol) proporcionan, tras cromatografía en columna de sílice (eluyente
5 gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 80/20 para 5%), el derivado esperado (167mg, 0,309mmol, 83%) en forma de sólido beige.

EM (IES (-)): m/e [M-H]⁻ = 459

¹H RMN (400MHz, MeOH-*d*₄): δ (ppm) = 1,52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,23 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,41-
3,53, 3,56-3,65 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NHBoc), 4,64 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc),
10 4,98 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 8,07 (m, 2H, Py), 8,20 (s, 1H, H pirazol), 8,60 (m, 1H, Py), 8,88
(m, 2H, Py)

Etapas C

Sal de sodio y de trifluoroacetato de la trans 8-(aminometil)-2-dimetilcarbamoilo-4,5,6,8-tetrahidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona

15 Procediendo como se indica en la etapa E del ejemplo 1, el uso del derivado obtenido en la etapa B (167mg, 0,309mmol), resina DOWEX 50WX8 (20g) y sosa 2N (100mL) proporciona la sal de sodio esperada (139mg, 0,288mmol, 93%).

Procediendo como se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio (139mg, 0,288mmol), el diclorometano (4mL) y el ácido trifluoroacético (7,9mL) en diclorometano (7,9mL)
20 proporcionan el derivado en bruto, que se recupera en agua (~2mL), se congela y se liofiliza para proporcionar el derivado esperado (143mg, 0,288mmol, 100%) en forma de sólido beige.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 3,07 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,23-3,27, 3,37-3,42 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NH₃⁺), 4,68 (m, 1H, CH-CH₂-NH₃⁺), 4,85 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 8,11 (ancha, 3H, NH₃⁺), 8,19 (s, 1H, H pirazol)

25 Ejemplo 3: Sal de sodio y de trifluoroacetato de la trans 8-(aminometil)-2-metilcarbamoilo-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona

Etapas A

Trans [[4,5,6,8-tetrahidro-2-metilcarbamoilo-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

30 Procediendo como se indica en la etapa C del ejemplo 1, la reacción en la que participan el derivado obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (200mg, 0,501mmol), diclorometano (26mL), trietilamina (140μL, 1,00mmol), difosgeno (91μL, 0,751mmol) y una disolución de dimetilamina (40% en peso acuoso, 0,437mL, 5,01mmol) se repite dos veces. Los productos
brutos se juntan y proporcionan, tras cromatografía en columna de sílice (CH₂Cl₂/AcOEt
35 100/0 a 80/20), el derivado esperado (170mg, 0,372mmol, 60%).

EM (IES(+)): m/e [M+H]⁺ = 457

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,49 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,02 (d, 3H, NH-CH₃), 3,10 (AB, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,34-3,38 (m, 2H, N-CH₂-CH-N et CH-CH₂-NHBoc), 3,8 (ancha,

1H, CH-CH₂-NHBoc), 4,00 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,56-4,60(m, 1H , CH-CH₂-NHBoc), 4,88-5,06 (AB, 2H, N-O-CH₂-Ph), 5,10 (ancha, 1H , NH), 6,95 (ancha, 1H, NH), 7,42- 7,75 (m, 5H, Ph), 8,07 (s, 1H, H pirazol).

Etapas B

- 5 Sal de piridinio de trans [[4,5,6,8-tetrahidro-2-metilcarbamoil-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin -8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo
- Procediendo como se indica en la etapa D del ejemplo 1, la reacción del derivado obtenido en la etapa A (160mg, 0,350mmol), dimetilformamida (0,51mL), diclorometano (1,52mL), paladio al 10% sobre carbono al 50% en agua (112mg, 0,052mmol) y una hidrogenación
- 10 durante 2h15 proporcionan el intermedio desbencilado esperado.
- La reacción del intermedio desbencilado, piridina (1,0mL) y complejo piridina / trióxido de azufre (111mg, 0,699mmol) proporciona, tras cromatografía en columna de sílice (eluyente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 80/20), el derivado esperado (120mg, 0,224mmol, 64%) en forma de sólido beige.
- 15 EM (IES(+)): m/e [M+H]⁺ = 447 y (IES (-)): m/e [M-H]⁻ = 445
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,01 (d, 3H, NH-CH₃), 3,25 (ancha, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,40 (ancha, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 3,7 (ancha, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,85 (ancha, 1H, CH-CH₂-NHBoc) 4,60 (ancha, 1H, N-CH₂-CH-N), 5,03(s, 1H , CH-CH₂-NHBoc), 5,40 (ancha, 1H , NH), 7,10 (ancha, 1H, NH), 7,87- 7,91 (m, 2H, Piridina),
- 20 8,20 (s, 1H, H pirazol), 8,36 (t, 1H, Piridina), 8,94 (d, 2H, piridina).

Etapas C

- Sal de sodio de trans [[4,5,6,8-tetrahidro-2-metilcarbamoil-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo
- Procediendo como se indica en la etapa E del ejemplo 1, la reacción del derivado
- 25 obtenido en la etapa B (120mg, 0,228mmol) en el mínimo posible de agua, resina DOWEX 50WX8 (20g) y sosa 2N (100mL) proporciona la sal de sodio esperada (100mg, 0,213mmol, 93%) en forma de producto liofilizado blanco.

- EM (IES (-)): m/e [M-H]⁻ = 445
- 30 ¹H RMN (400 MHz, D₂O): 1,48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2,85 (s, 3H, NH-CH₃), 3,40-3,70 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NHBoc), 4,60 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 5,10(s, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 8,23 (s, 1H, H pirazol).

Etapas D

- Sal de sodio y de trifluoroacetato de trans 8-(aminometil)-2-metilcarbamoil-4,8-dihidro-5-
- 35 (sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona
- Procediendo como se indica en la etapa F del ejemplo 1, la reacción de la sal de sodio obtenida en la etapa C (94mg, 0.2mmol), diclorometano (3mL) y ácido trifluoroacético (2mL)

proporciona el derivado en bruto, que se recupera en agua (10mL), se congela y se liofiliza. Se obtiene el derivado esperado (95mg, 0,196mmol, 98%) en forma de sólido marrón.

EM (IES (-)): m/e [M-H]⁻ = 345 y (IES (+)): m/e [M+H]⁺ = 447

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ + 1 gota D₂O): 3,77 (s, 3H, NH-CH₃); 3,22-3,48 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NHBoc), 4,66-4,70 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,84 (s, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 8,23 (s, 1H, H pirazol).

Ejemplo 4: Sal de sodio y de trifluoroacetato de trans 8-(aminometil)-1-(2-amino-etil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona

Etapas A

10 Trans-1-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e][1,3]diecepina-8-carboxilato de metilo

trans-2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e][1,3]diecepina-8-carboxilato de metilo

El éster trans-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e][1,3]diecepina-8-carboxilato de metilo descrito en la solicitud WO2004/052891 (Ejemplo 1, etapa K) (1,13g, 3,44mmol) se disuelve en dimetilformamida anhidra (4,0mL) en presencia de carbonato de potasio (712mg, 5,16mmol) y bromuro de 2-(boc-amino)-etilo (770mg, 3,44mmol). La mezcla de reacción se calienta a 55°C. Se añaden cantidades adicionales de K₂CO₃ (2 x 712mg, 2 x 5,16mmol) y de bromuro (2 x 770mg, 2 x 3,44mmol) al final de 4h y 20 14h adicionales. La reacción continúa todavía durante 8h a 55°C. La suspensión se enfría, se filtra y se enjuaga con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución de ácido tartárico al 10% y, a continuación, se seca y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía con sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 90/10) para proporcionar el derivado sustituido en N1 (380mg, 0,81mmol, 23%) así como el 25 isómero sustituido en N2 (475mg, 1,01mmol, 29%).

Derivado sustituido en N1:

EM (IES(+)): m/e [M+H]⁺ = 472

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,24 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,42 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,50 (m, 1H, CH₂-CH₂-NHBoc), 3,60 (m, 1H, CH₂-CH₂-NHBoc), 3,86 (s, 3H, CH₃), 3,98 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,09 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHboc), 4,95 (AB, 2H, CH₂-Ph), 5,19 (ancha, 1H, NH), 5,23 (s, 1H, CH-CO₂Me), 7,39-7,44 (m, 6H, H pirazol + Ph)

Derivado sustituido en N2:

EM (IES(+)): m/e [M+H]⁺ = 472

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,48-3,53 (m, 4H, N-CH₂-CH-N, CH₂-CH₂-NHBoc), 3,85 (s, 3H, CH₃), 3,97 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,18 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHboc), 4,95 (AB, 2H, CH₂-Ph), 5,29 (s, 1H, CH-CO₂Me), 7,25 (s, 1H, H pirazol), 7,38-7,43 (masiva, 5H, Ph)

Etapas B

Trans-1-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-8-(hidroximetil)-4,5,6,8-tetrahidro-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e][1,3]diacepin-6(5H)-ona

Procediendo como se indica en la etapa A del ejemplo 1, la reacción del éster sustituido en N1
 5 obtenido en la etapa A (475mg, 1,0mmol), NaBH₄ (76mg+76mg, 2,0mmol+2,0mmol), tetrahidrofurano (12,5mL) y metanol (12,5mL) a 0°C proporciona, tras cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 90/10), el derivado esperado (321mg, 0,72mmol, 72%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,26-3,32 (m, 3H, N-CH₂-CH-N, CH₂-CH₂-NHBoc), 3,50 (m, 2H, N-CH₂-CH-N, CH₂-CH₂-NHBoc), 3,95 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,06 (m, 3H, CH₂-CH₂-NHBoc, CH-CH₂-OH), 4,62 (m, 1H, CH-CH₂-OH), 4,95 (AB, 2H, CH₂-Ph), 5,28 (ancha, 1H, NH), 7,36-7,44 (m, 6H, Ph + H pirazol).

Etapas C

Trans [[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e][1,3] diacepin-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetilo
 15

Procediendo como se indica en la etapa B del ejemplo 1, la reacción del alcohol obtenido en la etapa B (320mg, 0,72mmol) en diclorometano (20mL), cloruro de metanosulfonilo (83μL+55μL, 1,08mmol+0,72mmol) y trietilamina (151μL+100μL, 1,08mmol+0,72mmol) proporciona, tras purificación por cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente
 20 CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 90/10), el derivado mesilado esperado (229mg, 0,44mmol, 61%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,17 (s, 3H, SO₂Me), 3,23 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,37 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,54 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHBoc), 3,97 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,07 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHBoc), 4,62 (m, 2H, CH₂-OMs), 4,87 (m, 1H, CH-CH₂-OMs), 4,95 (AB, 2H, CH₂-Ph), 5,06 (ancha, 1H, NH), 7,38-7,45 (m, 6H, Ph, H pirazol).
 25

El intermedio mesilado (300mg, 0,575mmol) en dimetilformamida (4mL) y NaN₃ (75mg+75mg, 1,15mmol+1,15mmol) proporciona la azida esperada.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,24 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,31 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,49 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHBoc), 3,75 (m, 2H, CH₂-N₃), 3,94 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,99 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHBoc), 4,68 (dd, 1H, CH-CH₂-N₃), 4,91 (AB, 2H, CH₂-Ph), 5,17 (ancha, 1H, NH), 7,33-7,41 (m, 6H, Ph, H pirazol).

Se añade trimetilfosfina (disolución 1M en tetrahidrofurano, 748μL, 0,75mmol) a 0°C a una disolución de la azida obtenida anteriormente (320mg, 0,575mmol) en tetrahidrofurano
 35 (2,5mL) y tolueno (2,5mL). Esta disolución se agita 2h a temperatura ambiente, se enfría a 0°C y se añade una disolución de BOC-ON (212mg, 0,86mmol) en tetrahidrofurano (2mL). La disolución se agita 1h a temperatura ambiente, se hidroliza por adición de una disolución saturada de NaHCO₃ y, a continuación, se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas

juntas se secan y, a continuación, se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente ciclohexano/acetato de etilo 60/40 a 30/70) para proporcionar el derivado esperado (220mg, 0,41mmol, 70%).

EM (IES(+)): m/e $[M+H]^+ = 543$

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,13 (d, 1H, N- CH_2 -CH-N), 3,25 (m, 2H, N- CH_2 -CH-N, CH- CH_2 -NHBoc), 3,56 (m, 2H, CH_2 - CH_2 -NHBoc), 3,75 (m, 1H, CH- CH_2 -NHBoc), 3,95 (d, 1H, N- CH_2 -CH-N), 4,11 (m, 2H, CH_2 - CH_2 -NHBoc), 4,55 (dd, 1H, CH- CH_2 -NHBoc), 4,92 (AB, 2H, CH_2 -Ph), 5,29 (ancha, 2H, NH), 7,35-7,43 (m, 6H, Ph, H pirazol).

10 Etapas D

Sal de sodio y de trifluoroacetato de trans 8-(aminometil)-1-(2-amino-etil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona

Procediendo como se indica en la etapa D del ejemplo 1, la reacción del compuesto obtenido en la etapa C (210mg, 0,387mmol) en dimetilformamida (1mL) y diclorometano (3mL), Pd/C

- 15 (50% H_2O , 75mg+40mg) produce el derivado desbencilado esperado.

La reacción del intermedio desbencilado, el complejo de piridina/trióxido de azufre (123mg, 0,775mmol) y piridina (2mL) proporciona, tras purificación por cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0 a 80/20), la sal de piridinio esperada (230mg, 0,387mmol, 100%).

- 20 Procediendo como se indica en la etapa C del ejemplo 2, la reacción de la sal de piridinio obtenida anteriormente (230mg, 0,387mmol), una disolución de sosa 2N (50mL) y resina DOWEX 50WX8 (18g) proporciona la sal de sodio esperada (121mg, 0,22mmol, 56%) en forma de polvo blanco.

EM (IES (-)): m/e $[M-H]^- = 531$

- 25 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 1,37 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,20-3,33 (m, 5H, N- CH_2 -CH-N, CH- CH_2 -NHBoc, CH_2 - CH_2 -NHBoc), 3,43 (m, 1H, CH- CH_2 -NHBoc), 3,99 (m, 2H, CH_2 - CH_2 -NHBoc), 4,44 (dd, 1H, CH- CH_2 -NHBoc), 4,65 (d, 1H, N- CH_2 -CH-N), 6,92 (ancha, 1H, NH), 7,11 (ancha, 1H, NH), 7,43 (s, 1H, H pirazol).

La reacción de la sal de sodio (55mg, 0,099mmol) en diclorometano (1,5mL) y una mezcla de ácido trifluoroacético (3mL) y diclorometano (3mL) proporciona la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (47mg, 0,081mmol, 70%) en forma de polvo color crema.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 3,26-3,42 (m, 6H, N- CH_2 -CH-N, CH- CH_2 - NH_3^+ , CH_2 - CH_2 - NH_3^+), 4,23 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - NH_3^+), 4,78 (m, 2H, CH- CH_2 - NH_3^+ , N- CH_2 -CH-N), 7,60 (s, 1H, H pirazol), 8,02 (ancha, 3H, NH_3^+), 8,19 (ancha, 3H, NH_3^+).

- 35 Ejemplo 5: Sal de sodio y de trifluoroacetato de trans 8-(aminometil)-2-(2-amino-etil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona

Etapas A

Trans-2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-8-(hidroximetil)-4,8-dihidro-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e][1,3]diacepin-6(5H)-ona

- Procediendo como se indica en la etapa A del ejemplo 1, la reacción del éster sustituido en N2 obtenido en la etapa A del ejemplo 4 (623mg, 1,32mmol), NaBH₄ (300mg, 7,92mmol),
5 tetrahidrofurano (13mL) y metanol (13mL) a 0°C proporciona, tras cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 98/2 a 90/10), el derivado esperado (250mg, 0,58mmol, 43%).

EM (IES(+)): m/e [M+H]⁺ = 444

- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,24 (d, 1H, N-CH₂-CH-N),
10 3,31 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,35 (m, 1H, CH₂-CH₂-NHBoc), 3,48 (m, 1H, CH₂-CH₂-NHBoc), 3,89-4,11 (m, 5H, CH₂-CH₂-NHBoc, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-OH), 4,61 (dd, 1H, N-CH-CH₂-N), 4,92 (AB, 2H, CH₂-Ph), 5,18 (ancha, 1H, NH), 7,21 (s, 1H, H pirazol), 7,33-7,42 (m, 5H, Ph).

Etapas B

- 15 Trans [[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e][1,3] diacepin-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetilo

- Procediendo como se indica en la etapa C del ejemplo 4, la reacción del alcohol obtenido en la etapa A (450mg, 1,05mmol) en diclorometano (30mL), cloruro de metanosulfonilo (131μL, 1,68mmol) y trietilamina (237μL, 1,68mmol) proporciona el derivado mesilado esperado
20 (532mg, 1,02mmol, 97%).

EM (IES(+)): m/e [M+H]⁺ = 522

- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,15 (s, 3H, SO₂CH₃), 3,20 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,40 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,50 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHBoc), 3,98 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,13 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHBoc), 4,61 (m, 2H, CH₂-OMs), 4,88 (m, 1H, CH-CH₂-OMs), 4,95 (AB, 2H, CH₂-Ph), 7,24 (s, 1H, H pirazol), 7,37-7,45 (m, 5H, Ph).

La reacción del intermedio mesilado (532mg, 1,05mmol) en dimetilformamida (7,5mL) y NaN₃ (615mg, 9,45mmol) proporciona la azida esperada (566 mg, 1,05mmol).

- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,20 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,35 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,44 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHBoc), 3,65 (m, 2H, CH₂-N₃), 3,95 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,09 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHBoc), 4,71 (dd, 1H, CH-CH₂-N₃), 4,92 (AB, 2H, CH₂-Ph), 4,98 (ancha, 1H, NH), 7,21 (s, 1H, H pirazol), 7,33-7,41 (m, 5H, Ph).

La reacción de la azida anterior (565mg, 1,05mmol), trimetilfosfina (disolución 1M en tetrahidrofurano, 1,36mL, 1,36mmol), BOC-ON (388mg, 1,58mmol), tetrahidrofurano (5,5mL) y tolueno (3mL) proporciona el producto esperado (205mg, 0,38mmol, 36%).

- 35 EM (IES(+)): m/e [M+H]⁺ = 543

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm) = 1,45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,10 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,29 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,37 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 3,49 (m, 2H, CH₂-CH₂-NHBoc), 3,69 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 3,94 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,10 (m,

2H, CH₂-CH₂-NHBoc), 4,58 (dd, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4,91 (ancha, 1H, NH), 4,92 (AB, 2H, CH₂-Ph), 5,13 (ancha, 1H, NH), 7,20 (s, 1H, H pirazole), 7,37-7,44 (m, 5H, Ph).

Etapas C

Sal de sodio y de trifluoroacetato de trans 8-(aminometil)-2-(2-amino-etil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona

Procediendo como se indica en la etapa D del ejemplo 1, la reacción del compuesto obtenido en la etapa B (85mg, 0,157mmol) en una mezcla dimetilformamida/diclorometano (1/3, 2mL) y Pd/C (50% H₂O, 30mg) proporciona el derivado desbencilado esperado.

La reacción del intermedio desbencilado obtenido, el complejo de piridina/trióxido de azufre (50mg, 0,314mmol) y piridina (0,75mL) proporciona, tras purificación por cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 98/2 a 80/20), la sal de piridinio esperada (85mg, 0,139mmol, 86%).

Procediendo como se indica en la etapa C del ejemplo 2, la reacción de la sal de piridinio obtenida (85mg, 0,139mmol), una disolución de sosa 2N (42mL) y resina DOWEX 50WX8 (8,5g) proporciona la sal de sodio esperada (75mg, 0,135mmol, 86%) en forma de polvo color crema.

EM (IES (-)): m/e [M⁺] = 531

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1,37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,17-3,32 (m, 5H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NHBoc, CH₂-CH₂-NHBoc), 3,60 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4,04 (m, 2H, CH-CH₂-NHBoc), 4,31 (dd, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4,65 (s, 1H, N-CH₂-CH-N), 6,94 (ancha, 2H, NH), 7,65 (s, 1H, H pirazol).

La reacción de la sal de sodio (75mg, 0,135mmol) en diclorometano (2mL) y una mezcla de ácido trifluoroacético (4mL) y diclorometano (4mL) proporciona la sal de sodio y de trifluoroacetato (35mg, 0,059mmol, 44%) en forma de polvo color crema.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 3,20-3,41 (m, 6H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NNH₃⁺, CH₂-CH₂-NH₃⁺), 4,30 (m, 2H, CH₂-CH₂-NH₃⁺), 4,63 (dd, 1H, CH-CH₂-NH₃⁺), 4,77 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7,85 (s, 1H, H pirazole), 8,04 (ancha, 3H, NH₃⁺), 8,17 (ancha, 3H, NH₃⁺).

Ejemplo 6: Sal de sodio y de trifluoroacetato de la trans 8-(aminometil)-2-(2-piridinil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona

Etapas A

Trans [[4,5,6,8-tetrahidro-2-(2-piridinil)-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

El derivado obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (0,500g, 1,248mmol), 2-bromopiridina (217mg, 1,373mmol), L-prolina (32mg, 0,275mmol), yoduro de cobre (24mg, 0,125mmol) y carbonato de potasio (345mg, 2,497mmol) se suspenden en dimetilsulfóxido anhidro (1,875mL). La reacción continúa a continuación en atmósfera de nitrógeno, en un tubo sellado

a 100°C durante 48h. La mezcla de reacción se trata, a continuación, con agua y se extrae con diclorometano. A continuación, la fase orgánica se seca y se concentra. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente CH₂Cl₂/MeOH 98/2 a 95/5) para proporcionar el producto esperado (91mg, 0,189mmol, 15%).

5 EM (IES(+)): m/e [M+H]⁺ = 477

¹H RMN (400MHz, MeOD-d₄): δ(ppm) = 1,51 (s, 9H, tBu), 3,37-3,39 (m, 4H, N-CH₂-CH-N, N-CH-CH₂-NHBOC), 4,44 (d, 1H, N-CH-CH₂-NHBOC), 4,65 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,98 (AB, 2H, CH₂Ph), 7,25-7,53 (m, 6H, Ph, piridina), 7,90 (m, 2H, piridina), 8,42 (d, 1H, piridina), 8,51 (s, 1H, pirazol).

10 Etapas B

Sal de sodio de trans [[4,5,6,8-tetrahidro-2-(2-piridinil)-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Procediendo como se indica en la etapa D del ejemplo 1, la reacción del derivado obtenido en la etapa A (90mg, 0,189mmol), la mezcla dimetilformamida / diclorometano 1/3 (2,0mL) y

15 paladio al 10% sobre carbono al 50% en agua (36mg) proporciona, tras 3 días en atmósfera de hidrógeno, el intermedio desbencilado esperado.

La reacción del intermedio desbencilado, piridina (0,73mL) y el complejo piridina / trióxido de azufre (60mg, 0,378mmol) proporciona, tras cromatografía en columna de sílice (eluyente CH₂Cl₂/MeOH 90/10), el derivado esperado (63mg).

20 A continuación, el producto en bruto se recupera en piridina (0,73mL), en atmósfera de nitrógeno, en presencia del complejo SO₃/piridina (60mg, 0,378mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta conversión completa por HPLC (72h). Tras tratamiento por adición de H₂O, la mezcla se filtra y, a continuación, se evapora hasta secado. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice

25 (eluyente CH₂Cl₂/MeOH 90/10) El producto se obtiene así puro (63mg).

Se agita una suspensión de 8,5g de resina DOWEX 50WX8 en una disolución de sosa 2N (43mL) durante 1h y, a continuación, se vierte en una columna de cromatografía. La columna se usa con agua desmineralizada de pH neutro. El derivado obtenido (63mg) se disuelve en el mínimo de metanol y de agua, se vierte en la columna y se eluye con H₂O. Las fracciones que

30 contienen el sustrato se juntan, congelan y liofilizan para proporcionar la sal de sodio esperada (55mg, 0,112mmol, 60%) en forma de polvo amarillo.

EM (IES (-)): m/e [M-H]⁻ = 465

¹H RMN (400MHz, MeOD-d₄): δ(ppm) = 1,53 (s, 9H, tBu), 1,54 (m, 4H, N-CH₂-CH-N, N-CH-CH₂-NHBOC), 4,58 (dd, 2H, N-CH-CH₂-NHBOC), 5,02 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7,34 (m, 1H, piridina), 7,97 (m, 2H, piridina), 8,47 (d, 1H, piridina), 8,65 (s, 1H, H pirazol).

35

Etapas C

Sal de sodio y de trifluoroacetato de la trans 8-(aminometil)-2-(2-piridinil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona

Procediendo como se indica en la etapa F del ejemplo 1, la reacción de la sal de sodio obtenida en la etapa B (55mg, 0,112mmol), diclorometano anhidro (1,92mL) y la mezcla de ácido trifluoroacético/diclorometano 1/1 (7,68mL) proporciona el derivado en bruto, que se recupera en agua y, a continuación, se lava con éter dietílico. La fracción insoluble se filtra y se seca a presión reducida para proporcionar el producto esperado (20mg, 0,04mmol, 35%) en forma de polvo beige.

EM (IES(+)): m/e [M+H]⁺ = 367

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) = 3,30-3,49 (2 ABX, 4H, N-CH₂-CH-N, N-CH-CH₂-NH₃⁺), 4,75 (dd, 2H, N-CH-CH₂-NH₃⁺), 4,92 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 7,35 (m, 1H, piridina), 7,83 (d, 1H, piridina), 7,95 (m, 1H, piridina), 8,49 (m, 1H, piridina), 8,61 (s, 1H, H pirazol).

Ejemplo 7: Sal de sodio y de trifluoroacetato de ácido trans-8-(aminometil)-5,6-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4H-4,7-metanopirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-2(8H)-acético

Etapas A

Trans-5,6-dihidro-8-(terc-butoxicarbonilaminometil)-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4H-4,7-metanopirazolo[3,4-e] [1,3] diacepina-2(8H)acetato de 1,1-dimetiletilo

El derivado obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (0,200g, 0,5mmol) se disuelve en dimetilformamida anhidra (0,5mL) y, a continuación, se añade terc-Butilbromoacetato (234mg, 1,2mmol) y carbonato de potasio (138mg, 1mmol). La reacción continúa a continuación en atmósfera de nitrógeno, en un tubo sellado a 75°C. La reacción se sigue por HPLC. Cuando la conversión se completa, la mezcla de reacción se trata con H₂O y, a continuación, se extrae con diclorometano. A continuación, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto en bruto así obtenido se purifica, a continuación, mediante cromatografía con sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar el producto esperado (186mg, 0,36mmol, 72%) en forma de mezcla de 2 isómeros N1 / N2 en una proporción de aproximadamente 1/2.

Isómero N2:

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) = 1,41 (s, 18H, C(CH₃)₃), 3,19-3,32 (m, 4H, N-CH₂-CH-N, N-CH-CH₂-NHBoc), 4,30 (dd, 1H, N-CH-CH₂-NHBoc), 4,49 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,85 (s, 2H, CH₂CO₂tBu), 4,89 (s, 2H, CH₂Bn), 6,95 (m, 1H, NHBoc), 7,36-7,43 (m, 5H, Ph), 7,68 (s, 1H, pirazol).

Etapas B

Sal de sodio de ácido trans-5,6-dihidro-8-(terc-butoxicarbonilaminometil)-6-oxo-5-(sulfooxi)-4H-4,7-metanopirazolo[3,4-e] [1,3] diacepina-2(8H)acetato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto obtenido en la etapa A (186mg, 0,362mmol) se disuelve en una mezcla de diclorometano/dimetilformamida 3/1 (4,12mL). Después de purga al vacío/nitrógeno, se añade paladio al 10% sobre carbono en agua al 50% (74mg). Después de una nueva purga al vacío/nitrógeno, la mezcla de reacción se coloca en atmósfera de nitrógeno y se agita a temperatura ambiente. El avance de la reacción se sigue por HPLC. Tras la desaparición del

producto de partida (3h30), la mezcla se concentra, se co-evapora con diclorometano anhidro y, finalmente, se seca a presión reducida en presencia de P_2O_5 durante 1h. A continuación, el producto en bruto se recupera en piridina (1,39mL), en presencia del complejo SO_3 /piridina (115mg, 0,724mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente

5 hasta conversión completa por HPLC (24h). Tras tratamiento por adición de H_2O , la mezcla se filtra y, a continuación, se evapora hasta secado. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente gradiente $CH_2Cl_2/MeOH$ 95/5 a 80/20). Así se obtiene el producto así esperado (117mg).

Se agita una suspensión de 20g de resina DOWEX 50WX8 en una disolución de sosa 2N

10 (100mL) durante 1h y, a continuación, se vierte en una columna de cromatografía. La columna se usa con agua desmineralizada de pH neutro. El derivado obtenido (117mg, 0,233mmol) se disuelve en el mínimo de agua, se vierte en la columna y se eluye con H_2O . Las fracciones que contienen el sustrato se juntan, congelan y liofilizan para proporcionar la sal de sodio esperada (66mg, 0,126mmol, 35%) en forma de polvo blanco.

15 Isómero N2

EM (IES (-)): m/e $[M-H]^- = 502$

^1H RMN (400MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1,42 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 3,20-3,35 (m, 4H, $N-CH_2-CH-N$, $N-CH-CH_2-NHBoc$), 4,32 (dd, 2H, $N-CH-CH_2-NHBoc$), 4,81 (m, 1H, $N-CH_2-CH-N$), 4,85 (s, 2H, $CH_2CO_2C(CH_3)_3$), 6,99 (m, 1H, $NHBOC$), 7,67 (s, 1H, pirazol).

20 Etapa C

Sal de sodio y de trifluoroacetato de ácido trans-8-(aminometil)-5,6-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4H-4,7-metanopirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-2(8H)acético

Procediendo como se indica en la etapa F del ejemplo 1, la reacción de la sal de sodio obtenida en la etapa B (66mg, 0,126mmol), diclorometano anhidro (2,3mL) y la mezcla de

25 ácido trifluoroacético/diclorometano 1/1 (9,2mL) proporciona el derivado en bruto, que se recupera en agua y, a continuación, se lava con éter y con hexano. A continuación, la fase acuosa se congela y se liofiliza para proporcionar el producto esperado (54mg, 0,111mmol, 88%) en forma de sólido amarillo. El producto está constituido por una mezcla de isómeros N1 / N2 en una proporción de 28/72.

30 Isómero N2

EM (IES (-)): m/e $[M-H]^- = 346$

^1H RMN (400MHz, $MeOD-d_4$): δ (ppm) = 3,36-3,56 (m, 4H, $N-CH_2-CH-N$, $N-CH-CH_2-NH_3^+$), 4,78 (dd, 1H, $N-CH-CH_2-NH_3^+$), 4,92 (dd, 1H, $N-CH_2-CH-N$), 4,99 (s, 2H, CH_2CO_2H), 7,80 (s, 1H, pirazol).

35 Ejemplo 8: Sal de sodio y de trifluoroacetato de trans-8-(aminometil)-5,6-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4H-4,7-metanopirazolo[3,4-e] [1,3] diazepin-2(8H)-acetamida

Etapa A

Trans-5,6-dihidro-8-(terc-butoxicarbonilaminometil)-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4H-4,7-metanopirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-2(8H)acetamida

- El derivado obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (1g, 2,5mmol) se disuelve en dimetilformamida anhidra (2,5mL). Se añade 2-bromoacetamida (829mg, 6mmol) y carbonato de potasio (692mg, 5mmol). La reacción se agita, en atmósfera de nitrógeno, en un tubo sellado a 75°C. Se añade 2-bromoacetamida (1 eq.) y K₂CO₃ (1 eq.) después de una noche y la reacción continua durante 4 días (~60% de conversión). La mezcla de reacción se trata con H₂O y se extrae con diclorometano. A continuación, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 95/5) para proporcionar el producto esperado (188mg, 0,41mmol, 16%) en forma de mezcla de isómeros N1/N2 en una proporción de 1/2.

Isómero N2:

EM (IES(+)): m/e [M+H]⁺ = 457

- ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 1,39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,12-3,33 (m, 4H, N-CH₂-CH-N, N-CH-CH₂-NHBoc), 4,31 (m, 1H, N-CH-CH₂-NHBoc), 4,40 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,66 (s, 2H, CH₂CONH₂), 4,89 (s, 2H, CH₂Bn), 6,99 (m, 1H, NHBOC), 7,58-7,62 (m, 5H, Ph), 7,66 (s, 1H, pirazol).

20 Etapa B

Sal de sodio de trans-5,6-dihidro-8-(terc-butoxicarbonilaminometil)-6-oxo-5-(sulfooxi)-4H-4,7-metanopirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-2(8H)acetamida

- Procediendo como se indica en la etapa B del ejemplo 7, el compuesto obtenido en la etapa A (188mg, 0,411mmol) se hidrogena, sulfata en presencia del complejo SO₃/piridina (131mg, 0,823mmol) en piridina (1,58mL), en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente durante 4 días. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80/20/1) para proporcionar el producto esperado (23mg, 0,044mmol, 11%) en forma de mezcla de isómeros N1/N2 en una proporción de aproximadamente 1/2.

- 30 Isómero N2:

EM (IES(+)): m/e [M+H]⁺ = 447

- ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 1,41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,24-3,32 (m, 4H, N-CH₂-CH-N, N-CH-CH₂-NHBoc), 4,36 (m, 1H, N-CH-CH₂-NHBoc), 4,67 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,69 (s, 2H, CH₂CONH₂), 7,02 (m, 1H, NHBOC), 7,40 (s, 2H, NH₂), 7,65 (s, 1H, pirazol).
- 35 El intercambio iónico se realiza en resina DOWEX 50WX8 (4g) como se indicó en la etapa B del ejemplo 7 para proporcionar, tras liofilización, la sal de sodio esperada (17mg, 0,126mmol, 35%) en forma de polvo beige.

EM (IES (-)): m/e [M-H]⁻ = 445

Etapas C

Sal de sodio y de trifluoroacetato de trans-8-(aminometil)-5,6-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4H-4,7-metanopirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-2(8H)acetamida

El compuesto obtenido en la etapa B (17mg, 0,036mmol) se suspende en diclorometano anhidro (0,07mL), en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añade gota a gota ácido trifluoroacético (0,027mL) y la reacción continúa a temperatura ambiente durante tres horas. Tras evaporación hasta secado, el producto se recupera en agua, se congela y se liofiliza para proporcionar el producto esperado (17mg, 0,035mmol, 98%) en forma de sólido beige, como mezcla de isómeros N1/N2 en una proporción de aproximadamente 1/2.

10 Isómero N2

EM (IES (-)): m/e [M-H]⁺ = 345

¹H RMN (400MHz, MeOD-*d*₄): δ(ppm) = 3,31-3,36 (m, 4H, N-CH₂-CH-N, N-CH-CH₂-NH₃⁺), 4,60 (m, 1H, N-CH-CH₂-NH₃⁺), 4,71 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,74 (s, 2H, CH₂CONH₂), 7,25 (s ancha, 1H, NH), 7,45 (s ancha, 1H, NH), 7,73 (s, 1H, pirazol), 8,04 (sl, 1H, NH₃⁺).

15

Composición farmacéutica

Se preparó una composición para inyección que contenía:

- Compuesto del ejemplo 1: 500 mg
- Excipiente acuoso estéril: c.s.p. 5 cm³

20 ESTUDIO FARMACOLÓGICO DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Actividad *in vitro*, método de diluciones en medio líquido:

Se preparan una serie de tubos en los cuales se reparte la misma cantidad de medio nutritivo estéril, se distribuyen en cada tubo cantidades cada vez mayores del producto que se va a estudiar y, a continuación, cada tubo se siembra con una cepa bacteriana. Tras incubación durante 24 horas en estufa a 37°C, la inhibición del crecimiento se aprecia por transiluminación, lo que permite determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) expresadas en µg/ml.

25

Así se realizan ensayos con los productos de los ejemplos 1 a 8 en comparación con los productos de los ejemplos 7, 9, 11 y 45 de la solicitud WO 04/052891. Los productos de la presente solicitud se muestran muy activos sobre *Pseudomonas aeruginosa*, lo que no es en absoluto el caso de los productos de comparación. La diferencia de actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa* entre los productos de la invención y los productos más parecidos de la técnica anterior se sitúa, según los productos, en un intervalo de 16 a más de 500.

30

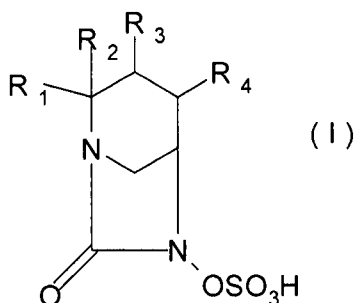
Actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa* (1771 cepa sin modificar)

Molécula	MIC (µg/mL) 24h (P. aerug, 1771)
Ej. 1	0,25
Ej. 2	2
Ej. 3	2
Ej. 4	0,25
Ej. 5	0,25
Ej. 6	8
Ej. 7	4
Ej. 8	0,5
Ej. 7 solicitud de patente WO 04/052891	>128
Ej. 9 solicitud de patente WO 04/052891	>128
Ej. 11 solicitud de patente WO 04/052891	>128
Ej. 45 solicitud de patente WO 04/052891	>128
IMP	1
CAZ	1

IMP= Imipenem y CAZ= Ceftacidima. (Resultados proporcionados a título indicativo).

REIVINDICACIONES

- 1) Los compuestos de fórmula general (I), en sus formas isómeras o diastereoisómeras posibles o mezclas:



5

en la cual:

R_1 representa un radical $(CH_2)_n-NH_2$, siendo n igual a 1 o 2;

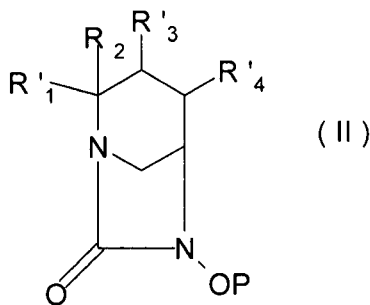
R_2 representa un átomo de hidrógeno;

- R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 vértices que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, sustituido en este átomo de nitrógeno o en uno de estos átomos de nitrógeno por un grupo $(CH_2)_m-(C(O))_p-R_5$, siendo m igual a 0, 1, 2 o 3, siendo p igual a 0 o 1 y representando R_5 un grupo hidroxilo, en cuyo caso p es igual a 1, o un grupo amino, alquilo(C_1-C_6) o dialquilo(C_1-C_6) amino, o un heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 o 6 vértices que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y, eventualmente, un átomo de oxígeno o de azufre; siendo evidente que, cuando el sub-grupo $(C(O))_p-R_5$ forma un grupo carboxi, amino, alquilo(C_1-C_6) o dialquilo(C_1-C_6) amino, m es diferente de 0 o 1; en forma libre y en forma de zwitteriones y de sales con bases y ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

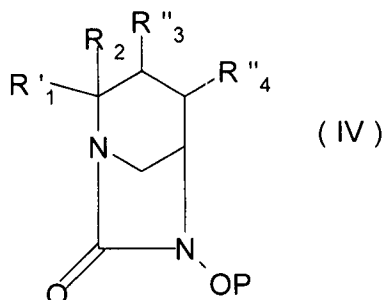
- 2) Los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_3 y R_4 forman juntos un radical pirazolilo sustituido.
- 3) Los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque R_1 es un grupo $(CH_2)_n-NH_2$, siendo n igual a 1, y el heterociclo formado por R_3 y R_4 está sustituido por un grupo $(CH_2)_m-(C(O))_p-R_5$ tal como se definió en la reivindicación 1.
- 4) Los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizados porque R_5 representa un grupo amino, alquilo(C_1-C_6) o dialquilo(C_1-C_6) amino.
- 5) Uno cualquiera de los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, cuyos nombres se indican a continuación:

- trans 8-(aminometil)-2-carbamoil-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,

- trans 8-(aminometil)-2-dimetilcarbamoilo-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
 - trans 8-(aminometil)-2-metilcarbamoilo-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
 - 5 - trans 8-(aminometil)-1-(2-aminoetil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
 - trans 8-(aminometil)-2-(2-aminoetil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
 - trans 8-(aminometil)-2-(2-piridinil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-6(5H)-ona,
 - 10 - ácido trans-8-(aminometil)-5,6-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4H-4,7-metanopirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-2(8H)-acético
 - trans 8-(aminometil)-5,6-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4H-4,7-metanopirazolo[3,4-e] [1,3] diacepin-2(8H)-acetamida,
 - 15 en forma libre, de zwitteriones y de sales con bases y ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables y en sus formas isómeras o diastereoisómeras posibles, o mezclas.
- 6) Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), tal como se han definido en la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II):



- 20 en la cual R'1 representa un radical R1 en el cual el átomo de nitrógeno está protegido, R2 es tal como se definió en la reivindicación 1, R'3 y R'4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 vértices que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno y P representa un grupo protector del radical hidroxí, en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (III):
- 25
$$X-(CH_2)_m-(C(O))_p-R'_5 \text{ (III)}$$
- en la cual X representa un átomo de halógeno o un grupo OH que puede estar activado, m y p son tal como se definieron en la reivindicación 1 y R'5 representa un radical R5 en el cual el grupo reactivo amino o carboxi está, eventualmente, protegido, para obtener un compuesto de fórmula (IV):



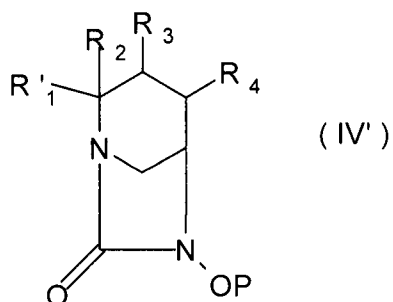
en la cual R'_1 , R'_2 y P son tal como se definieron anteriormente y R''_3 y R''_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 vértices tal como se definió anteriormente para R_3 y R_4 , sustituido por un grupo $(CH_2)_m-(C(O))_p-R'_5$, siendo m , p y R'_5 tal como se definieron anteriormente,

- 5 a continuación, se desprotege el radical hidroxilo y se somete el compuesto obtenido a una reacción de sulfatación por acción de SO_3 complejoado,
- a continuación, eventualmente, se somete el compuesto obtenido a una o varias de las reacciones siguientes, en un orden adecuado:
- desprotección de la o las funciones aminadas y, eventualmente, carboxi presentes,
 - 10 - formación de sales,
 - intercambio de iones,
 - desdoblamiento o separación de diastereoisómeros.

- 7) Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) en los cuales m es igual a 0, p es igual a 1 y R_5 representa R''_5 , representando R''_5 un grupo amino, alquilo(C_1-C_6) o
- 15 dialquilo(C_1-C_6) amino, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) tal como se definió en la reivindicación 6, en presencia de una base, con difosgeno y, a continuación, con una amina de fórmula



- en la cual R''_5 es tal como se definió anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula
- 20 (IV'):



en la cual R'_1 , R_2 y P son tal como se definieron en la reivindicación 6 y R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 vértices tal como se definió en la reivindicación 6, sustituido por un grupo $-(O)-R''_5$, siendo R''_5 tal como se definió anteriormente, y, a continuación, continúa la síntesis como se describe en la reivindicación

5 6.

8) A modo de medicamentos, los compuestos tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, así como sus sales con ácidos y bases farmacéuticamente aceptables.

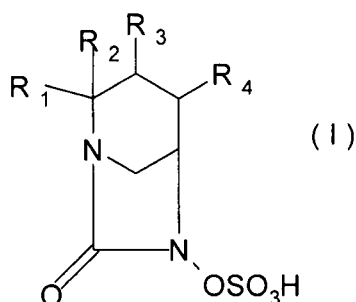
9) A modo de medicamentos, los compuestos tal como se definen en la reivindicación

10 5.

10) Composiciones farmacéuticas que contienen, a modo de principio activo, al menos un medicamento según una de las reivindicaciones 8 y 9.

RESUMEN**NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS,
PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS
COMO MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS**

La invención se refiere a compuestos heterocíclicos nitrogenados de fórmula general (I)



en la cual:

R_1 representa un radical $(CH_2)_n-NH_2$, siendo n igual a 1 o 2;

R_2 representa un átomo de hidrógeno;

R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 vértices que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, sustituido en este átomo de nitrógeno o en uno de estos átomos de nitrógeno por un grupo $(CH_2)_m-(C(O))_p-R_5$, siendo m igual a 0, 1, 2 o 3, siendo p igual a 0 o 1 y R_5 representa un grupo hidroxilo, en cuyo caso p es igual a 1, o un grupo amino, alquilo(C_1-C_6) o dialquilo(C_1-C_6) amino, o un heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 o 6 vértices que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y, eventualmente, 1 átomo de oxígeno o de azufre;

siendo evidente que, cuando el sub-grupo $(C(O))_p-R_5$ forma un grupo carboxi, amino, alquilo(C_1-C_6) o dialquilo(C_1-C_6) amino, m es diferente de 0 o 1;

en forma libre y en forma de zwitteriones y de sales con bases y ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables,

a la preparación y utilización de los mismos como medicamentos antibacterianos.

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER voir le formulaire PCT/PEA/416	
Demande internationale No. PCT/IB2009/006433	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03.08.2009	Date de priorité (jour/mois/année) 03.10.2008
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB INV. C07D471/18		
Déposant NOVEXEL		
1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend <u>5</u> feuilles, y compris la présente feuille de couverture. 3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent : a. ☐ un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) feuilles, définies comme suit : ☐ les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607). ☐ des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire. b. ☐ (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listage de la ou des séquences déposé sous forme électronique seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences (voir le paragraphe 3bis de l'annexe C des instructions administratives).		
4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : ☒ Cadre n° I Base du rapport ☐ Cadre n° II Priorité ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration ☐ Cadre n° VI Certains documents cités ☐ Cadre n° VII Certaines irrégularités dans la demande internationale ☐ Cadre n° VIII Certaines observations relatives à la demande internationale		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 2010-08-03	Date d'achèvement du présent rapport 14.01.2011	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Jeanjean, Fabien N° de téléphone +49 89 2399-2920 	

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

Demande internationale n°
PCT/IB2009/006433

Case No. I Base du rapport

1. En ce qui concerne la **langue**, le présent rapport est établi sur la base
 - ☒ de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée
 - ☐ d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante ,
qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :
 - ☐ la recherche internationale (selon les règles 12.3.a) et 23.1.b))
 - ☐ la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4.a))
 - ☐ l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2.a) ou 55.3.a))
2. En ce qui concerne les **éléments*** de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants *(les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport.)* :

Description, Pages

1-40 telles qu'initialement déposée

Revendications, No.

1-10 telles qu'initialement déposée

☐ En ce qui concerne un listage de la ou des séquences, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.

- 3. ☐ Les modifications ont entraîné l'annulation :
 - ☐ de la description, pages
 - ☐ des revendications, nos
 - ☐ des dessins, feuilles/fig.
 - ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
 - ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :
- 4. ☐ Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications suivantes, soit parce qu'elles ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé ou qu'elles n'étaient pas accompagnées de la lettre indiquant la base des modifications dans la demande telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règles 70.2.c) et 70.2.c-bis))
 - ☐ de la description, pages
 - ☐ des revendications, nos
 - ☐ des dessins, feuilles/fig.
 - ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
- 5. ☐ La présente opinion a été établie en prenant en considération la **rectification d'une erreur évidente** autorisée par ou notifiée à la présente administration en vertu de la règle 91 (règle 70.2 e)).
- 6. ☐ Le (les) rapport(s) de recherche internationale supplémentaire établi(s) par la (les) administration(s) suivante(s) a (ont) été pris en considération lors de l'établissement du présent rapport (règle 45bis.8.b) et c)).

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°
PCT/IB2009/006433

Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	<u>1-10</u>
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	
	Non:	Revendications	<u>1-10</u>
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	<u>1-10</u>
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/IB2009/006433

Il est fait référence aux documents suivants :

- D1 WO 02/100860 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; ASZODI JOSEPH [US]; LAMPILAS MAXIME [FR]; MUSI) 19 décembre 2002 (2002-12-19) cité dans la demande
- D2 WO 2004/052891 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 24 juin 2004 (2004-06-24)

Nouveauté

1.1 L'objet des revendications 1 à 10 semble conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.

1.2 Le document D1 décrit (les références entre parenthèses s'appliquent à ce document) : un composé de formule (I) dans laquelle X représente -C(O)-B, B pouvant représenter un groupement -NR₈-(CH₂)_n-, n" pouvant être nul, R₈ pouvant être un radical OY₁ et Y₁ pouvant être un groupe SO₃H, R₁ peut représenter (CH₂)_nR₅ avec R₅ pouvant représenter un radical NH₂, et R₃ et R₄ peuvent former un groupement pyrazolyle substitué (p. 134, revendication 5).

Il y a donc un recouvrement entre cette formule et la formule (I) de la revendication 1.

La présente demande apporte un nouvel élément technique, qui est la présence simultanée dans la molécule d'un groupement amino alkyl et d'un groupement OSO₃H, établissant un nouvel enseignement technique.

La nouveauté est reconnue pour l'objet des revendications 1 à 10 par rapport à D1.

1.3 Le document D2 décrit (les références entre parenthèses s'appliquent à ce document) : un composé de formule (I) dans laquelle X représente -C(O)-B, B pouvant représenter un groupement -NR₈-(CH₂)_n-, n" pouvant être nul, R₈ pouvant être un radical OY₁ et Y₁ pouvant être un groupe SO₃H, R₁ peut représenter (CH₂)_nR₅ avec R₅ pouvant représenter un radical NH₂, et R₃ et R₄ peuvent former un groupement pyrazolyle ou triazolyle substitué (p. 213, revendication 5).

Il y a donc un recouvrement entre cette formule et la formule (I) de la revendication 1.

La présente demande apporte un nouvel élément technique, qui est la présence simultanée dans la molécule d'un groupement amino alkyl et d'un groupement OSO₃H, établissant un nouvel enseignement technique.

La nouveauté est reconnue pour l'objet des revendications 1 à 10 par rapport à D2.

2 Activité inventive

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/IB2009/006433

2.1 L'objet des revendications 1 à 10 ne semble pas impliquer une activité inventive telle que définie par l'article 33(3) PCT.

2.2 Les documents D1 et D2, qui sont considérés comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrivent un recouvrement structural avec la formule des composés revendiqués. Les composés de D1 et D2 peuvent être utilisés comme anti-bactériens (p. 1, l. 5 à 7).

La nouveauté a été reconnue par rapport à D1 et D2.

Cependant, l'homme du métier sait que la simple reproduction des composés décrits dans D1 et D2 conduira à des composés ayant l'activité revendiquée. La préparation de composés alternatifs utiles comme anti-bactériens est donc réalisée de manière évidente par l'homme du métier.

Le problème que se propose de résoudre la présente demande semble donc être la mise à disposition de composés ayant une propriété inattendue par rapport à l'art antérieur.

La description fait état d'une meilleure activité antibactérienne des composés de la demande sur *Pseudomonas aeruginosa* par rapport aux exemples les plus proches structurellement (7 et 45) de D1.

Le problème est donc résolu.

Cependant au vu des exemples testés dans la description (composés 1 à 8, l'hétérocycle azoté est toujours un pyrazole) et compte tenu aussi de la présence de termes illimités (formes isomères, le groupe hétérocycle azoté dans R₅), il n'est pas crédible que le problème soit résolu sur toute l'étendue revendiquée.

Une activité inventive ne peut donc être reconnue pour l'objet des revendications 1 à 10.

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire :

POCHART, François
Cabinet Hirsch-Pochart & Associés
58, avenue Marceau
F-75008 Paris
FRANCE

CABINET HIRSCH
Reçu le :
30 SEP. 2010

Date d'expédition (jour/mois/année) 17 septembre 2010 (17.09.2010)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 28644PC NOVX	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/IB2009/006433	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03 août 2009 (03.08.2009)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant ☒ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse

LEDOUSSAL, Benoît
c/o Novexel
102 Avenue Gaston Roussel
93230 Romainville
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

n° de téléphone

n° de télécopieur

Address électronique

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☐ le nom ☒ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse

LEDOUSSAL, Benoît
rue des Roches
F-77580 Bouleurs
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

n° de téléphone

n° de télécopieur

Address électronique

☐ Autorisation de recourir au courrier électronique

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

L'indication d'une nouvelle adresse du déposant/inventeur sur la demande a été considérée comme une requête en enregistrement d'un changement selon la règle 92bis. En cas de désaccord, veuillez en informer immédiatement le Bureau international.

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☐ à l'office récepteur

☐ à l'administration chargée de la recherche internationale

☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire

☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

☒ aux offices désignés concernés

☐ aux offices élus concernés

☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

Seymany Malathib

e-mail ro.ib@wipo.int

n° de téléphone +4122 338 8473

n° de télécopieur +41 22 910 06 10

PCT

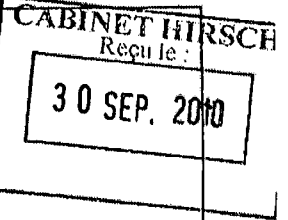
NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire :

POCHART, François
Cabinet Hirsch-Pochart & Associés
58, avenue Marceau
F-75008 Paris
FRANCE



Date d'expédition (jour/mois/année) 17 septembre 2010 (17.09.2010)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 28644PC NOVX	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/IB2009/006433	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03 août 2009 (03.08.2009)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant ☒ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse GOURDEL, Marie-Edith c/o Novexel 102 Avenue Gaston Roussel 93230 Romainville FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☐ le nom ☒ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse GOURDEL, Marie-Edith rue Grande F-77176 Savigny Le Temple FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

L'indication d'une nouvelle adresse du déposant/inventeur sur la demande a été considérée comme une requête en enregistrement d'un changement selon la règle 92bis. En cas de désaccord, veuillez en informer immédiatement le Bureau international.

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☐ à l'office récepteur ☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☒ aux offices désignés concernés
☐ [à l'] (aux) administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire ☐ aux offices élus concernés
☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse n° de télécopieur +41 22 910 06 10	Fonctionnaire autorisé Seymany Malathib c-mail ro.ib@wipo.int n° de téléphone +4122 338 8473
--	---

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/IB2009/006433

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire :

POCHART, François
Cabinet Hirsch-Pochart & Associés
58, avenue Marceau
F-75008 Paris
FRANCE



NG

Date d'expédition (jour/mois/année) 17 septembre 2010 (17.09.2010)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 28644PC NOVX	
Demande internationale n° PCT/IB2009/006433	
Date du dépôt international (jour/mois/année) 03 août 2009 (03.08.2009)	

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant ☒ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse RENAUD, Emilie c/o Novaxel 102 Avenue Gaston Roussel 93230 Romainville FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☐ le nom ☒ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse PENAUD, Emilie rue Maria Callas Appt 3223 F-93000 Bobigny FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

L'indication d'une nouvelle adresse du déposant/inventeur sur la demande a été considérée comme une requête en enregistrement d'un changement selon la règle 92bis. En cas de désaccord, veuillez en informer immédiatement le Bureau international.

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☐ à l'office récepteur ☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☒ aux offices désignés concernés
☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire ☐ aux offices élus concernés
☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse n° de télécopieur +41 22 910 06 10	Fonctionnaire autorisé Seymany Malathib e-mail ro.ib@wipo.int n° de téléphone +4122 338 8473
--	---

PCT

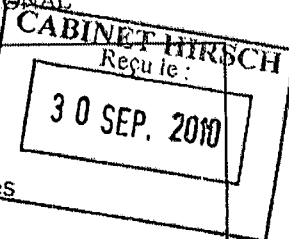
NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire :

POCHART, François
Cabinet Hirsch-Pochart & Associés
58, avenue Marceau
F-75008 Paris
FRANCE



Date d'expédition (jour/mois/année) 17 septembre 2010 (17.09.2010)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 28644PC NOVX	
Demande internationale n° PCT/IB2009/006433	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03 août 2009 (03.08.2009)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant ☒ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse PIERRES, Camille c/o Novoxel 102 Avenue Gaston Roussel 93230 Romainville FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☐ le nom ☒ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse PIERRES, Camille 10 Boulevard Masséna F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

L'indication d'une nouvelle adresse du déposant/inventeur sur la demande a été considérée comme une requête en enregistrement d'un changement selon la règle 92bis. En cas de désaccord, veuillez en informer immédiatement le Bureau international.

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☐ à l'office récepteur ☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☒ aux offices désignés concernés
☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire ☐ aux offices élus concernés
☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse n° de télécopieur +41 22 910 06 10	Fonctionnaire autorisé Seymany Malathib e-mail ro.ib@wipo.int n° de téléphone +4122 338 8473
--	---

PCT

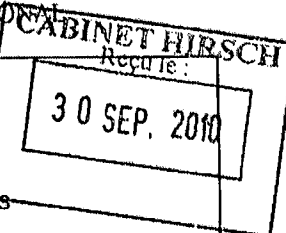
NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire :

POCHART, François
Cabinet Hirsch-Pochart & Associés
58, avenue Marceau
F-75008 Paris
FRANCE



176

Date d'expédition (jour/mois/année) 17 septembre 2010 (17.09.2010)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 28644PC NOVX	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/IB2009/006433	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03 août 2009 (03.08.2009)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant ☒ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse KEBSI, Adel c/o Novoxel 102 Avenue Gaston Roussel 93230 Romainville FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☐ le nom ☒ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse KEBSI, Adel Place du Marché F-94320 Thiais FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :
L'indication d'une nouvelle adresse du déposant/inventeur sur la demande a été considérée comme une requête en enregistrement d'un changement selon la règle 92bis. En cas de désaccord, veuillez en informer immédiatement le Bureau international.

4. Une copie de cette notification a été envoyée

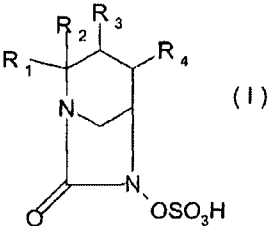
☐ à l'office récepteur	☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale	☒ aux offices désignés concernés
☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire	☐ aux offices élus concernés
	☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Seymany Malathib e-mail ro.ib@wipo.int n° de téléphone +4122 338 8473
--	---

62

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT
--	---

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: C07D 471/18, A61P 31/04, A61K 31/437
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) NOVEXEL
(30) Prioridad	(72) Interventor (es) Maxime LAMPILAS David Alun ROWLANDS Benoit LEDOUSSAL Marie-Edith GOURDEL Emilie RENAUD Camille PIERRES Adel KEBSI
(31) No. Prioridad 0805472	(74) Apoderado (s) MAURICIO PATIÑO BONNET
(32) Fecha 03.10.2008	
(33) País FR	
(54) Título: NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS, PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS COMO MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS	
<i>Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT</i>	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional 03.05.11	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 03.08.2009 No. de solicitud PCT/ IB2009/006433	Fecha <i>Fecha (dd/mm/aa)</i> 08.04.2010 No. Publicación WO2010/038115

Resumen reivindicación (es): La invención se refiere a compuestos heterocíclicos nitrogenados de fórmula general (I)  en la cual: R₁ representa un radical (CH₂)_n-NH₂, siendo n igual a 1 o 2; R₂ representa un átomo de hidrógeno;	R₃ y R₄ forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 vértices que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, sustituido en este átomo de nitrógeno o en uno de estos átomos de nitrógeno por un grupo (CH₂)_m-(C(O))_p-R₅, siendo m igual a 0, 1, 2 o 3, siendo p igual a 0 o 1 y R₅ representa un grupo hidroxilo, en cuyo caso p es igual a 1, o un grupo amino, alquilo(C₁-C₆) o dialquilo(C₁-C₆) amino, o un heterociclo nitrogenado de carácter aromático de 5 o 6 vértices que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y, eventualmente, 1 átomo de oxígeno o de azufre; siendo evidente que, cuando el sub-grupo (C(O))_p-R₅ forma un grupo carboxi, amino, alquilo(C₁-C₆) o dialquilo(C₁-C₆) amino, m es diferente de 0 o 1; en forma libre y en forma de zwitteriones y de sales con bases y ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, a la preparación y utilización de los mismos como medicamentos antibacterianos.
---	--



No. 11-040684- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 17:33:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

63

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

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

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

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

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☐
☒

Indicación que se solicita una PCT

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

Dibujos de ser estos pertinentes

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

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

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

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

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

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
PATIÑO BONNET MAURICIO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVEXEL

REFERENCIA	Radicación No.	11 040684
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/6433
	Fecha inicio fase nacional	03/05/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

08880

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

03 JUN. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11