

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-043787-00000-0000

Fecha: 2011-04-08 16:02:46

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 114

~~Act. 411 PRESENTACION~~

Folios: 113

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Q.F

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PCT SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION PCT

EXPEDIENTE:

11-43787

TITULO: COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS, SU
PREPARACIÓN Y UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTOS
ANTIBACTERIANOS

CLASIFICACIÓN: C07D 487/18, A61K 31/437, A61P 31/04.

SOLICITANTE: NOVEXEL

DOMICILIO: ROMAINVILLE, FRANCIA.

APODERADO: MAURICIO PATIÑO BONNET

BOGOTÁ D.C., 7 de abril de 2011

10-05-2011



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-043787- -00000-0000

Fecha: 2011-04-08 16:02:46
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 114

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 113

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA FASE NACIONAL

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I

☒ Capítulo 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:

REPRESENTANTE
O APODERADO

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, sirvase 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/IB2009/006403

Fecha: 29.07.2009

Publicación Internacional No.: WO 2010/041108

Fecha: 15.04.2010

Título: COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS, SU PREPARACIÓN Y UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS

Clasificación Internacional: C07D 487/18, A61K 31/437, A61P 31/04

Prioridad

☒ SI

☐ NO

País de Origen

FR

Fecha

10.10.2008

Número de Solicitud

0805602

Comprobante de pago No: 11 - 0030451

Fecha: 4 de abril de 2011

Comprobante de pago No: 11 - 0030450

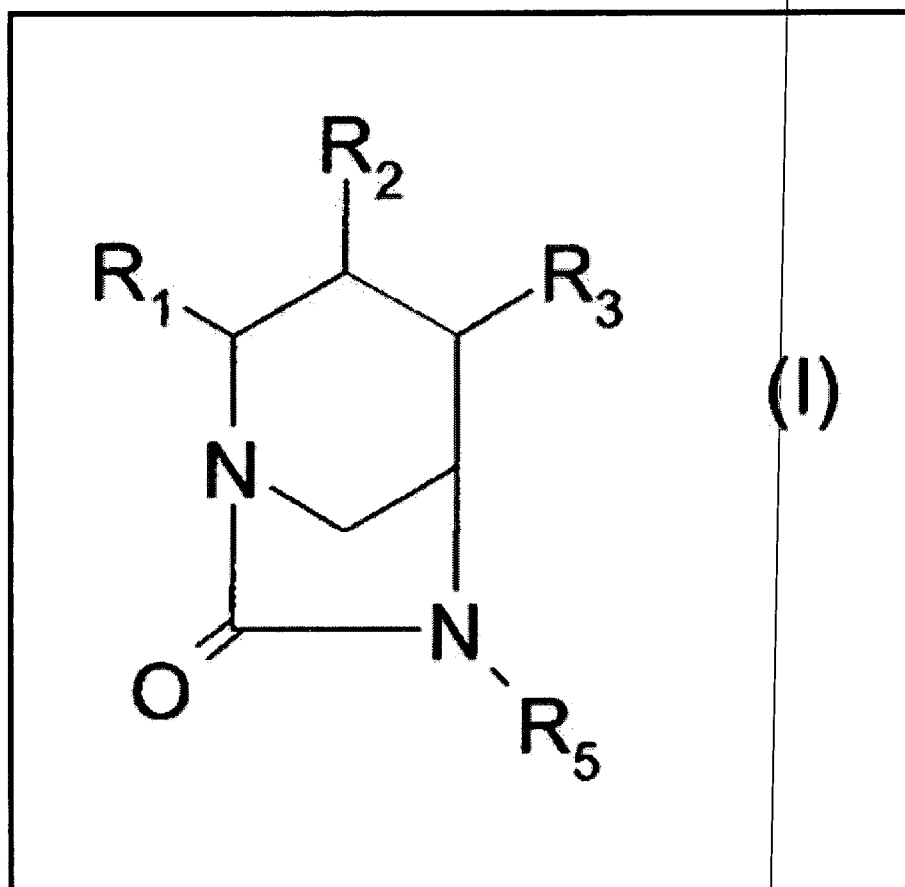
Fecha: 4 de abril de 2011

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.
- ☐ 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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0030451

Bogotá D.C., Abril 04 de 2011 - 16:04:47

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	328251615	04/04/2011	814.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

CLIENTE: CABINET HIRSCH & ASSOCIES

SOLICITUD DE PATENTE Ref. 71157

\$ 571.000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-043787 - 00000-0000

Fecha: 2011-04-08 16:02:46

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 114

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 113

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

, Abril 4 de 2011 - 16:04:48

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0030450

Bogotá D.C., Abril 04 de 2011 - 16:04:47

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	328251615	04/04/2011	814.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	243.000.00	243.000.00
				\$243.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

CLIENTE: CABINET HIRSCH & ASSOCIES

REIVINDICACIÓN Ref. 71157

\$ 243.000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-043787- -00000-0000

Fecha: 2011-04-08 16:02:46	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 114
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 113

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

Abril 4 de 2011 - 16:04:48

PRIETO & CARRIZOSA
INTELLECTUAL PROPERTY
POWER OF ATTORNEY

26480 CO
69396
PRIETO & CARRIZOSA
PROPIEDAD INTELECTUAL
PODER

The undersigned IAN BUCHANAN (nosotros)
acting on behalf of and representing NOVEXEL obrando en nombre propio y representación
domiciled in ROMAINVILLE, FRANCE hereby con domicilio en ROMAINVILLE
appoint(s) MAURICIO PATIÑO, JORGE DI TERLIZZI and FRANCIA nombro(amos) a MAURICIO PATIÑO, JOR
MARTÍN CARRIZOSA domiciled in Bogotá D.C., República de Colombia, as our true and legal attorneys, with the ALINDE GARCIA y MARTÍN CARRIZOSA con domicilio
of Colombia, as our true and legal attorneys, with the NOTARIA GUARENTA Y B Bogotá D.C., República de Colombia, apoderac
necessary powers: 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 ensigns 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 ensigns 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
IAN BUCHANAN 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: trasposos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar, registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña 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 para 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 creyeren 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 John 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.

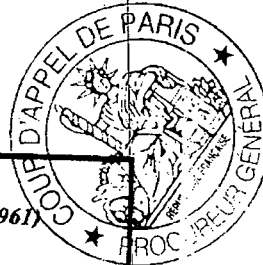
CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) Antoine BAILLY certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice John BUCHANAN es (son) auténtica(s); que (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) CEO de NOVEXEL que tiene(n) facultad p: 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





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 Notaire

Attesté

5. à Paris 14 JAN. 2010

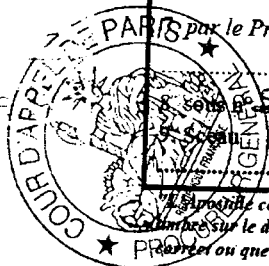
6. le

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

2165

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**

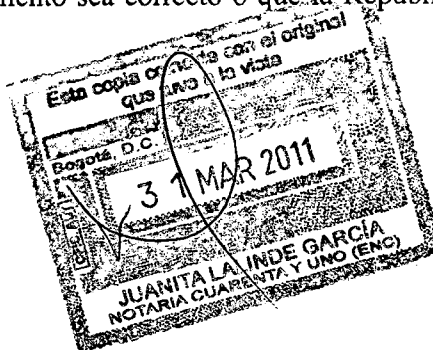
9 SELLO DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS

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.



HOJA DE INVENTORES

1) Nombre: Benoît LEDOUSSAL

Dirección: 102 Avenue Gaston Roussel 93230 Romainville, Francia.

Nacionalidad: Francesa

2) Nombre: Marie-Edith GOURDEL

Dirección: 102 Avenue Gaston Roussel 93230 Romainville, Francia.

Nacionalidad: Francesa

3) Nombre: Emilie RENAUD

Dirección: 102 Avenue Gaston Roussel 93230 Romainville, Francia.

Nacionalidad: Francesa

4) Nombre: Camine PIERRES

Dirección: 102 Avenue Gaston Roussel 93230 Romainville, Francia.

Nacionalidad: Francesa

5) Nombre: Adel KEBSI

Dirección: 102 Avenue Gaston Roussel 93230 Romainville, Francia.

Nacionalidad: Francesa

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 avril 2010 (15.04.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/041108 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 487/18 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/IB2009/006403

(22) Date de dépôt international :
29 juillet 2009 (29.07.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0805602 10 octobre 2008 (10.10.2008) 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) :
LEDOUSSAL, 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).

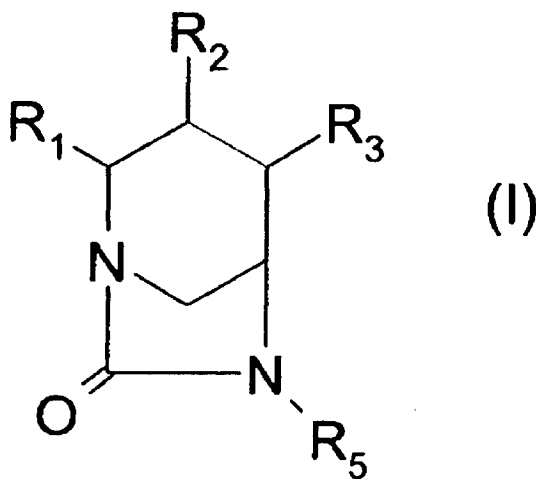
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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,

[Suite sur la page suivante]

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

(54) Titre : COMPOSES HETEROCYCLIQUES AZOTES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENTS ANTIBACTERIENS



(57) Abstract : The invention relates to nitrogenous heterocyclic compounds of the formula (I) where: R₁ is hydrogen, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-NH(C₁-C₆)_{alc}, -(CH₂)_m-N(C₁-C₆)_{alc2}, -(CH₂)_m-NH-C(NH)NH₂ or -(CH₂)_m-NH-CH=NH, m being equal to 1 or 2; R₂ and R₃ together form an aromatic nitrogenous heterocycle with 5 vertexes including 1, 2 or 3 nitrogen atoms, substituted by R₄ on a nitrogen atom; R₄ is hydrogen, (C₁-C₆)_{alc} or a chain of the formula -(A)_n-(NH)_o-(CH₂)_p-(CHR')_q R"; A is C=O, C=NH or SO₂; R' is hydrogen or carboxy; R" is hydrogen, NH₂, NH(C₁-C₆)_{alc}, N(C₁-C₆)_{alc2}, CONH₂, CONH(C₁-C₆)_{alc}, CON(C₁-C₆)_{alc2}, or a saturated heterocycle with 5 or 6 vertexes including 1 or 2 nitrogen atoms and optionally an oxygen or sulphur atom bonded to the chain by a nitrogen or carbon atom and optionally substituted by (C₁-C₆)_{alc}; n, o and q are 0 or 1 and p is an integer from 0 to 4; R₅ is OSO₃H, OCF₂CO₂H or OCF₂CO₂H; R₁ being different from hydrogen, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-NH(C₁-C₆)_{alc} or -(CH₂)_m-N(C₁-C₆)_{alc2} when R₄ is hydrogen, -(C₁-C₆)_{alc}, -(C=O)_n-(CH₂)_(0.5)-NH₂, -(C=O)_n-(CH₂)_(0.5)-NH(C₁-C₆)_{alc} or -(C=O)_n-(CH₂)_(0.5)-N(C₁-C₆)_{alc2} and R₅ is a OSO₃H group, or when R₄ has all the values of the above R" except

[Suite sur la page suivante]

WO 2010/041108 A1



GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (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, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

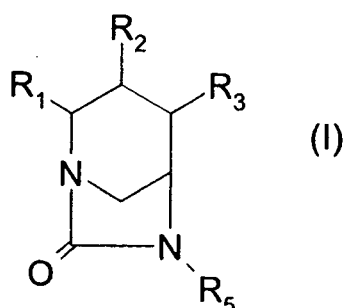
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

for heterocycle; and n, o, p and q cannot all be O except when R" is hydrogen or CONH₂, CONH(C₁-C₆)alc, CON(C₁-C₆)alc₂ or heterocycle; the invention relates to these compounds in the free form thereof or in zwitterion form or in the form of salts with pharmaceutically acceptable mineral or organic bases and acids, to the preparation thereof, and to the use thereof as antibacterial drugs.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés hétérocycliques azotés de formule (I) dans laquelle : R₁ représente hydrogène, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-NH(C₁-C₆)alc, -(CH₂)_m-N(C₁-C₆)alc₂, -(CH₂)_m-NH-C(NH)NH₂ ou -(CH₂)_m-NH-CH=NH, m est égal à 1 ou 2; R₂ et R₃ forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote, substitué sur un atome d'azote par R₄; R₄ représente hydrogène, (C₁-C₆)alc ou une chaîne de formule : -(A)_n-(NH)₀-(CH₂)_p-(CHR')_q R"; A représente C=O, C=NH ou SO₂; R' représente hydrogène ou carboxy; R" représente hydrogène, NH₂, NH(C₁-C₆)alc, N(C₁-C₆)alc₂, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alc, CON(C₁-C₆)alc₂, ou un hétérocycle saturé à 5 ou 6 sommets renfermant 1 ou 2 azotes et le cas échéant un oxygène ou un soufre, fixé à la chaîne par un azote ou par un carbone et éventuellement substitué par (C₁-C₆)alc; n, o et q représentent 0 ou 1 et p représente un entier de 0 à 4; R₅ représente OSO₃H, OCF₂CO₂H ou OCF₂CO₂H; - R₁, étant différent d'hydrogène, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-NH(C₁-C₆)alc ou -(CH₂)_m-N(C₁-C₆)alc₂ lorsque R₄ est hydrogène, -(C₁-C₆)alc, -(C=O)_n-(CH₂)_(0.5)-NH₂, -(C=O)_n-(CH₂)_(0.5)-NH(C₁-C₆)alc ou -(C=O)_n-(CH₂)_(0.5)-N(C₁-C₆)alc₂ et R₅ est un groupe OSO₃H, ou lorsque R₄ a l'ensemble des valeurs de R" ci-dessus à l'exception d' hétérocycle, - et n, o, p et q ne pouvant tous être O sauf lorsque R" est hydrogène ou CONH₂, CONH(C₁-C₆)alc, CON(C₁-C₆)alc₂ ou hétérocycle; sous forme libre et sous forme de zwitterions et de sels avec les bases et les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables, leur préparation et leur utilisation comme médicaments antibactériens.

REVENDICATIONS

1. Les composés de formule (I), sous leurs formes isomères ou diastérisomères possibles, ou de mélanges:



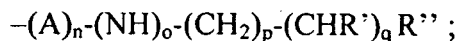
dans laquelle :

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical $-(CH_2)_m-NH_2$,

$-(CH_2)_m-NH(C_1-C_6)alc$, $-(CH_2)_m-N(C_1-C_6)alc_2$, $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$ ou $-(CH_2)_m-NH-$
 15 $CH=NH$, dans lequel m est égal à 1 ou 2;

R₂ et R₃ forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote, substitué sur un atome d'azote par R₄;

R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical $(C_1-C_6)alc$ ou une chaîne de formule :



20 A représente un groupe C=O, C=NH ou SO₂;

R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboxy;

R'' représente un atome d'hydrogène ou un groupe NH₂, NH(C₁-C₆)alc, N(C₁-C₆)alc₂, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alc, CON(C₁-C₆)alc₂, ou un hétérocycle saturé à 5 ou 6 sommets renfermant 1 ou 2 atomes d'azote et, le cas échéant, un autre hétéroatome choisi parmi
 25 l'oxygène et le soufre, fixé à la chaîne par un atome d'azote ou par un atome de carbone et éventuellement substitué par un radical $(C_1-C_6)alc$;

n, o et q représentent 0 ou 1 et p représente un entier de 0 à 4 ;

R₅ représente un groupe OSO₃H ou OCHFCO₂H ou OCF₂CO₂H;

étant entendu que :

30 R₁ est différent d'hydrogène, $-(CH_2)_m-NH_2$, $-(CH_2)_m-NH(C_1-C_6)alc$ ou $-(CH_2)_m-N(C_1-C_6)alc_2$

lorsque R₄ est hydrogène, $-(C_1-C_6)alc$, $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-NH_2$, $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-NH(C_1-C_6)alc$ ou $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-N(C_1-C_6)alc_2$ et R₅ est un groupe OSO₃H,

ou lorsque R₄ a l'ensemble des valeurs de R'' ci-dessus à l'exception d'hétérocycle tel que
 35 défini plus haut,

- et n, o, p et q ne peuvent être tous égaux à 0 sauf lorsque R'' est hydrogène ou un groupe CONH₂, CONH(C₁-C₆)alc, CON(C₁-C₆)alc₂ ou un hétérocycle ;

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

2. Les composés de formule générale (I) selon la revendication 1, dans lesquels R_2 et R_3 forment ensemble un hétérocycle pyrazolyle.

5 3. Les composés de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R_1 représente un radical $-(CH_2)_m-NH_2$, m étant égal à 1.

4. Les composés de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R_1 représente un radical $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$, m étant égal à 1.

10 5. Les composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R_4 représente une chaîne de formule $-(A)_n-(NH)_o-(CH_2)_p-(CHR')_q R''$ telle que définie à la revendication 1.

6. Les composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que R_4 représente une chaîne de formule $-C(O)-NH-(CH_2)_p-(CHR')_q R''$ dans laquelle R' , R'' , p et q sont tels que définis à la revendication 1.

15 7. Les composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical $(C_1-C_6)_{alc}$ et R_1 représente un radical $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$ ou $-(CH_2)_m-NH-CH=NH$, dans lequel m est égal à 1.

20 8. L'un quelconque des composés de formule générale (I) selon la revendication 1, dont les noms suivent:

- la trans 8-(aminométhyl)-2-(2-amino-éthyl-carbamoyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,

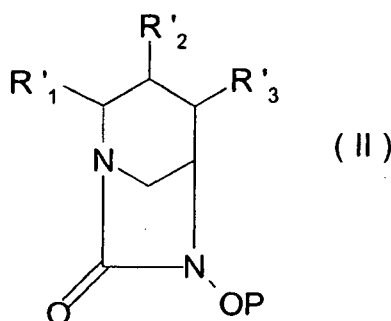
- la trans 8-(aminométhyl)-2-(4-pipérazine-1-carbonyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,

25 - la trans 8-(aminométhyl)-4,8-dihydro-2-(2-diméthylamino-éthyl-carbamoyl)-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,

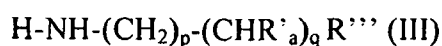
- la trans 8-(aminométhyl)-2-(3-amino-propyl-carbamoyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,

30 - la trans 8-(aminométhyl)-2-(carbamoylméthyl-carbamoyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,

- la trans 8-(aminométhyl)-1-(carbanimidoyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,
 - la trans 8-(aminométhyl)-2-(carbanimidoyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,
 - 5 - la trans 8-(amino-méthyl)-4,8-dihydro-2-(pipéridine-4-carbonyl)-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,
 - la trans 8-(amino-méthyl)-2-(3-amino-3-carboxy-propyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,
 - la trans 8-(guanidino-méthyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e]
 - 10 [1,3] diazépín-6(5H)-one,
 - la trans 8-(guanidino-méthyl)-4,8-dihydro-1-méthyl-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,
 - la trans 8-(guanidino-méthyl)-2-carbamoyl-4,8-dihydro--(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,
 - 15 - la trans 8-(amino-méthyl)-4,8-dihydro-1-méthyl-5-(carboxy-difluoro-méthoxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,
 - la trans 8-(amino-méthyl)-2-amino-carbamoyl-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,
- sous forme libre, de zwitterions et de sels avec les bases et les acides minéraux ou organiques
- 20 pharmaceutiquement acceptables et sous ses formes isomères ou diastérisomères possibles, ou de mélanges.
9. Procédé de préparation de composés de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (II) :

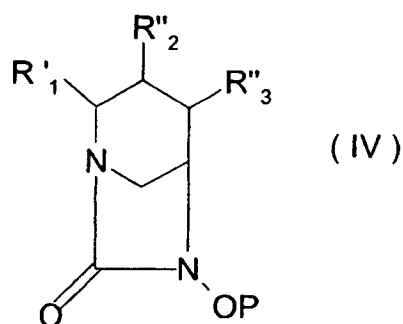


- 25 das laquelle R'₁ représente un radical R₁ dans lequel, le cas échéant, la ou les fonctions amino présentes sont protégées, R'₂ et R'₃ forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote et P représente un groupement protecteur du radical hydroxy, en présence d'une base, par le diphosgène, puis par une amine de formule (III) :

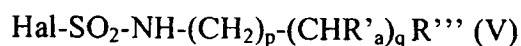


60

dans laquelle R'_a et R''' représentent respectivement R' et R'' dans lesquels, le cas échéant, les fonctions réactives carboxy et amino sont protégées, et p et q sont tels que définis à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (IV) :

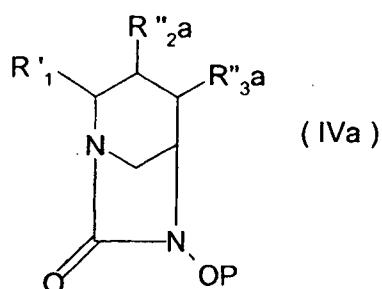


- 5 dans laquelle R'_1 et P sont tels que définis plus haut et R''_2 et R''_3 forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote, substitué sur un atome d'azote par une chaîne de formule $-C(O)-NH-(CH_2)_p-(CHR'_a)_q R'''$ dans laquelle R'_a , R''' , p et q sont tels que définis plus haut,
- 10 puis déprotège le radical hydroxy et soumet le composé obtenu à une réaction de sulfatation par action de SO_3 complexé, ou à l'action d'un réactif de formule $Hal-CHF-CO_2alc$ ou de formule $Hal-CF_2-CO_2alc$, dans laquelle Hal représente un atome d'halogène différent du fluor et alc représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, en présence d'une base, puis à une hydrolyse de l'ester d'alcoyle ainsi obtenu,
- 15 puis, le cas échéant, soumet le composé obtenu à une ou 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,
 - dédoublement ou séparation de diastéréoisomères.
10. Procédé de préparation de composés de formule (I), telle que définie à la revendication 1,
- 20 caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (II) telle que définie à la revendication 9, par une base, puis par un réactif de formule (V) :



- 25 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R'_a , R''' , p et q sont tels que définis à la revendication 9, pour obtenir un composé de formule (IVa) :

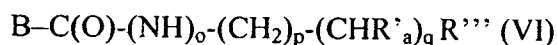
61



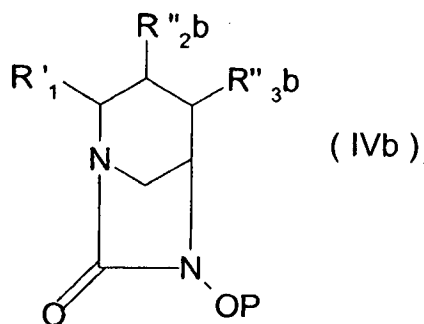
dans laquelle R'_1 et P sont tels que définis à la revendication 8 et R''_{2a} et R''_{3a} forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote, substitué sur un atome d'azote par une chaîne de formule $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_2)_p-(\text{CHR}'_a)_q R'''$ dans laquelle R'_a , R''' , p et q sont tels que définis plus haut, puis déprotège le radical hydroxy et poursuit la synthèse comme décrit à la revendication 9.

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

9, le cas échéant en présence d'une base, par un réactif de formule (VI) :



dans laquelle B représente un radical OH ou un atome d'halogène et R'_a , R''' , o , p et q sont tels que définis à la revendication 9 pour obtenir un composé de formule (IVb) :



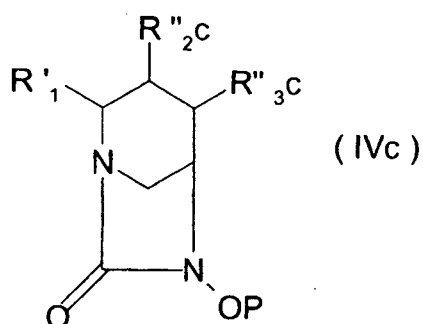
dans laquelle R'_1 et P sont tels que définis plus haut et R''_{2b} et R''_{3b} forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote, substitué sur un atome d'azote par une chaîne de formule $-\text{C}(\text{O})-(\text{NH})_o-(\text{CH}_2)_p-(\text{CHR}'_a)_q R'''$ dans laquelle R'_a , R''' , o , p et q sont tels que définis plus haut, puis poursuit la synthèse comme décrit à la revendication 9

12. Procédé de préparation de composés de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (II) telle que définie à la revendication 9, en présence d'une base, par un réactif de formule (VII) :

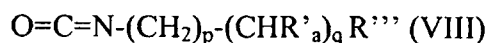
62



dans laquelle P' représente un groupement protecteur de la fonction amino, pour obtenir un composé de formule (IVc) :

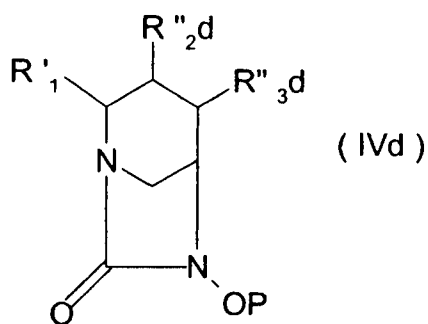


- 5 dans laquelle R'₁ et P sont tels que définis à la revendication 9 et R''_{2c} et R''_{3c} forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote, substitué sur un atome d'azote par une chaîne de formule -C(=NH)-NHP' dans laquelle P' est tel que défini plus haut, puis poursuit la synthèse comme décrit à la revendication 9.
- 10 13. Procédé de préparation de composés de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (II) telle que définie à la revendication 9, par un réactif de formule (VIII) :



15

dans laquelle R'_a, R''', p et q sont tels que définis à la revendication 9, pour obtenir un composé de formule (IVd) :



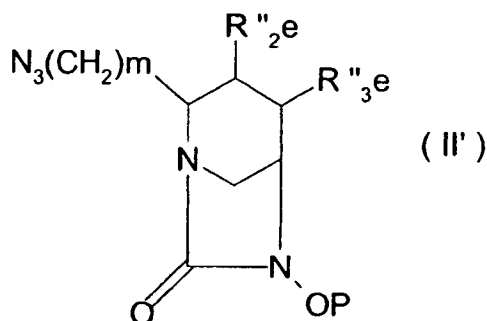
- 20 dans laquelle R'₁ et P sont tels que définis à la revendication 9 et R''_{2d} et R''_{3d} forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote, substitué sur un atome d'azote par une chaîne de formule -(CO)-NH-(CH₂)_p-

63

(CHR'_a)_q R''' dans laquelle R'_a, R''', p et q sont tels que définis plus haut, puis poursuit la synthèse comme décrit à la revendication 9.

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

5

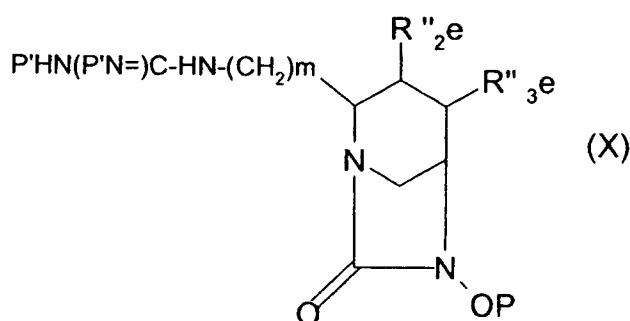


dans laquelle R''_{2e} et R''_{3e} forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote éventuellement substitué par un radical (C₁-C₆)alc m est tel que défini à la revendication 1 et P est tel que défini à la revendication 9, par

10 un réactif de formule (IX) :



dans laquelle P' est tel que défini à la revendication 9, pour obtenir un composé de formule (X) :



15

dans laquelle R''_{2e}, R''_{3e}, m, P et P' sont tels que définis plus haut, puis poursuit la synthèse comme décrit à la revendication 9.

15. Procédé de préparation de composés de formule (I), telle que définie à la revendication 1, dans laquelle R₄ représente un groupe CO-NH₂ ou CO-NH(C₁-C₆)alc, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (II) telle que définie à la revendication 9, avec le triméthylsilyl isocyanate ou avec un isocyanate de formule (C₁-C₆)alc-N=C=O, pour obtenir un composé correspondant de formule (IV), puis poursuit la synthèse comme décrit à la revendication 9.

20

16. Les composés de formules (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) et (X) telles que définies aux revendications 9, 10, 11, 12, 13 et 14.

17. A titre de médicaments, les composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7, ainsi que leurs sels avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

18. A titre de médicaments, les composés tels que définis à la revendication 8.

19. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un médicament selon l'une des revendications 17 et 18.

		International application No PCT/IB2009/006403
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/18 A61K31/437 A61P31/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/052891 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 24 June 2004 (2004-06-24) cited in the application pages 1,60,61; examples 14,15 -----	1-19
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 January 2010		Date of mailing of the international search report 18/01/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bourghida, E

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/006403

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004052891 A	24-06-2004	AT 405567 T	15-09-2008
		AU 2003294104 A1	30-06-2004
		CA 2507607 A1	24-06-2004
		EP 1569935 A1	07-09-2005
		FR 2848210 A1	11-06-2004
		JP 2006512335 T	13-04-2006
		KR 20050088302 A	05-09-2005

27

Demande internationale n°
PCT/IB2009/006403

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D487/18 A61K31/437 A61P31/04		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2004/052891 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 24 juin 2004 (2004-06-24) cité dans la demande pages 1,60,61; exemples 14,15 -----	1-19
☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 8 janvier 2010		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 18/01/2010
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Bourghida, E

25

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/IB2009/006403

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004052891 A	24-06-2004	AT 405567 T	15-09-2008
		AU 2003294104 A1	30-06-2004
		CA 2507607 A1	24-06-2004
		EP 1569935 A1	07-09-2005
		FR 2848210 A1	11-06-2004
		JP 2006512335 T	13-04-2006
		KR 20050088302 A	05-09-2005

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS, SU
PREPARACIÓN Y UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTOS
ANTIBACTERIANOS

5 La invención se refiere a compuestos heterocíclicos nitrogenados, su preparación y utilización como medicamentos antibacterianos.

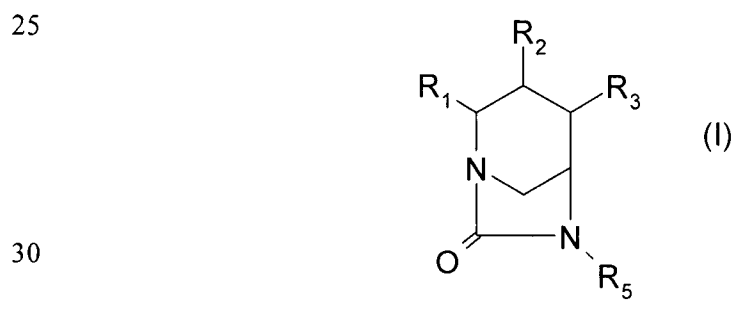
 Las solicitudes WO 02/010172, 02/100860, 04/022563 y 04/052891 describen compuestos policíclicos que sirven para luchar contra las bacterias patógenas.

10 La solicitante descubrió nuevos compuestos afines que poseen notables propiedades antibacterianas totalmente inesperadas. Estos compuestos poseen, más particularmente, una excelente actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, una cepa bacteriana que suele encontrarse en las infecciones hospitalarias así como en los pacientes afectados por mucoviscidosis.

15 Esta actividad interesante e inesperada no se manifiesta en los compuestos de las solicitudes mencionadas anteriormente. Se ilustrará posteriormente en la parte experimental.

 Por otra parte, los compuestos de la invención se mostraron activos contra modelos de infección animal, incluyendo las cepas que suelen ser resistentes a los
20 antibióticos de uso común. Los compuestos de la invención son capaces de contrarrestar los principales mecanismos de resistencia de las bacterias, que son las β -lactamasas, las bombas de salida y las mutaciones de las porinas.

 Los compuestos de la invención responden a la fórmula (I), en sus formas isómeras o diastereoisómeras posibles, o de mezclas:



 en la que:
R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical $-(CH_2)_m-NH_2$,
 $-(CH_2)_m-NH(C_1-C_6)alc$, $-(CH_2)_m-N(C_1-C_6)alc_2$, $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$ o $-(CH_2)_m-$
35 $NH-CH=NH$, en el que m es igual a 1 ó 2;
R₂ y R₃ forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido por R₄ en un átomo de nitrógeno;

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un radical (C₁-C₆)alc o una cadena de fórmula:



A representa un grupo C=O, C=NH o SO₂;

R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo;

- 5 R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo NH₂, NH(C₁-C₆)alc, N(C₁-C₆)alc₂, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alc, CON(C₁-C₆)alc₂, o un heterociclo saturado con 5 ó 6 vértices que contienen 1 ó 2 átomos de nitrógeno y, llegado el caso, otro heteroátomo elegido entre el oxígeno y el azufre, fijado a la cadena por un átomo de nitrógeno o por un átomo de carbono y eventualmente sustituido por un radical (C₁-C₆)alc;

- 10 n, o y q representan 0 ó 1 y p representa un entero de 0 a 4;

R₅ representa un grupo OSO₃H ó OCFHCO₂H o OCF₂CO₂H;

dando por supuesto que:

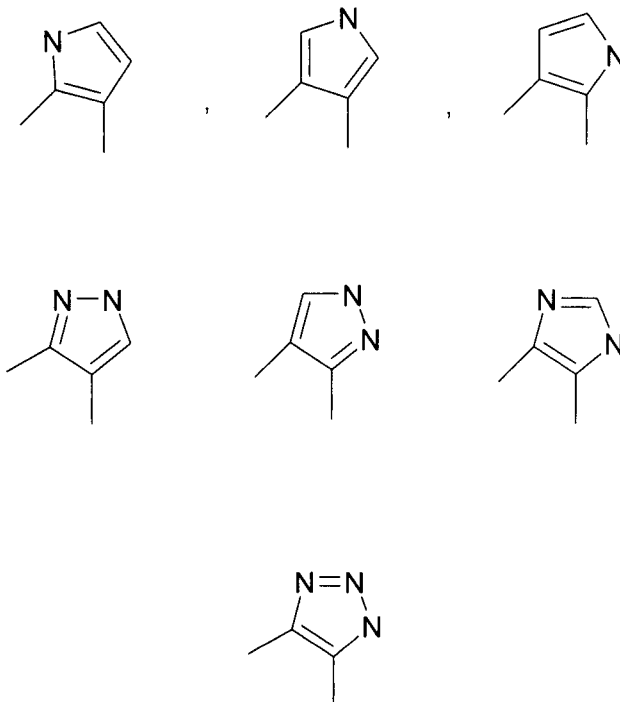
- R₁ no es hidrógeno, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-NH(C₁-C₆)alc o -(CH₂)_m-N(C₁-C₆)alc₂ mientras que R₄ es hidrógeno, -(C₁-C₆)alc, -(C=O)_n-(CH₂)₍₀₋₅₎-NH₂, -(C=O)_n-(CH₂)₍₀₋₅₎-NH(C₁-C₆)alc o -(C=O)_n-(CH₂)₍₀₋₅₎-N(C₁-C₆)alc₂ y R₅ es un grupo OSO₃H, o
15 cuando R₄ tiene todos los valores de R'' mencionados, con excepción del heterociclo tal como se definió anteriormente,

- y n, o, p y q no pueden ser todos iguales a 0 salvo si R'' es hidrógeno o un grupo CONH₂, CONH(C₁-C₆)alc, CON(C₁-C₆)alc₂, o un heterociclo;

- 20 en forma libre y en forma de zwitteriones y de sales con las bases y los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

Radical (C₁-C₆) alquilo, es principalmente el radical metil, etilo, propilo, isopropilo, así como butilo, pentilo o hexilo lineal o ramificado.

- Heterociclos de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3
25 átomos de nitrógeno, son los elegidos de la siguiente lista. Los dos enlaces simbolizan la unión con el ciclo nitrogenado formado por R₂ y R₃:



Heterociclo saturado con 5 ó 6 vértices que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno y, llegado el caso, un átomo de oxígeno o de azufre es, particularmente, un ciclo con 5 vértices de tipo pirrolidona, imidazolidina o pirazolidina, o un ciclo con 6 vértices de tipo piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina. El heterociclo se une la cadena mediante un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono.

Entre las sales de ácidos de los productos de fórmula (I) podemos mencionar, entre otras, a las formadas con ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico o fosfórico o con ácidos orgánicos tales como el ácido fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tártrico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, o con alcanesulfónicos tales como el ácido metano y etano sulfónico, arilsulfónicos tales como los ácidos benceno y paratoluenosulfónicos.

Entre las sales de bases de los productos de fórmula (I), podemos mencionar, entre otras, las que se forman con bases minerales tales como, por ejemplo, hidróxido de sodio, de potasio, de 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, procaína, lisina, arginina, histidina, N-metilglucamina, o con sales de fosfonio tales como

alquifosfonio, aril-fosfonio, alquil-aril-fosfonio, alquenil-aril-fosfonio o con sales de amonio cuaternario tales como la 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.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) se presentan en forma de enantiómeros puros o de diastereoisómeros puros o en forma de una mezcla de enantiómeros, especialmente racematos, o de mezclas de diastereoisómeros.

- Además, el sustituyente R_1 por una parte y la cadena $-C(O)-NR_5-$ por la otra, pueden estar en posición cis y/o trans respecto del ciclo al que están fijados, los compuestos de fórmula (I) se presentan en forma de isómeros cis o de isómeros trans o de mezclas.
- 10

Entre los compuestos de fórmula (I) tal como se define anteriormente, la invención tiene particularmente por objeto los compuestos en los que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo pirazolilo.

- 15 Entre los compuestos de fórmula (I) tal como se define anteriormente, la invención tiene por objeto, particularmente, aquellos en los que R_1 representa un radical $-(CH_2)_m-NH_2$, así como aquellos en los que R_1 representa un radical $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$. En ambos casos, m es igual a 1.

- Entre los compuestos de fórmula (I), la invención tiene por objeto, también
- 20 particularmente, los compuestos en los que R_4 representa una cadena de fórmula $-(A)_n-(NH)_o-(CH_2)_p-(CHR')_q R''$ tal como se define anteriormente y, más particularmente, aquellos en los que R_4 representa una cadena de fórmula $-C(O)-NH-(CH_2)_p-(CHR')_q R''$ en la que R' , R'' , p y q son tales como se definen anteriormente.

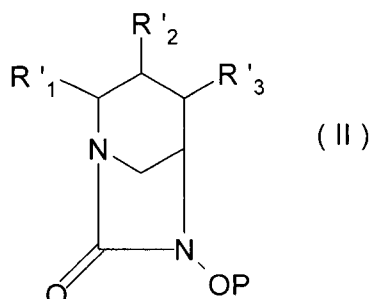
- 25 Entre los compuestos de fórmula (I), la invención también tiene por objeto, especialmente, aquellos en los que R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical $(C_1-C_6)_{alc}$ y R_1 representa un radical $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$ o $-(CH_2)_m-NH-CH=NH$, en el que m es igual a 1.

- Entre los compuestos de fórmula (I), la invención tiene por objeto, muy
- 30 particularmente, los compuestos que se describirán en la parte experimental y, especialmente, aquellos con los siguientes nombres:

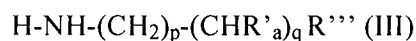
- trans 8-(aminometil)-2-(2-amino-etil-carbamoyl)-4,8-dihidro-5-(sulfooxy)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,

- trans 8-(aminometil)-2-(4-piperazina-1-carbonil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(aminometil)-4,8-dihidro-2-(2-dimetilamino-etil-carbamoil)-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - 5 - trans 8-(aminometil)-2-(3-amino-propil-carbamoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(aminometil)-2-(carbamoil-metil-carbamoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(aminometil)-1-(carbanimidoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - 10 - trans 8-(aminometil)-2-(carbanimidoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(aminometil)-4,8-dihidro-2-(piperidina-4-carbonil)-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - 15 - trans 8-(aminometil)-2-(3-amino-3-carboxilo-propil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(guanidinometil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(guanidinometil)-4,8-dihidro-1-metil-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - 20 - trans 8-(guanidinometil)-2-carbamoil-4,8-dihidro--(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(aminometil)-4,8-dihidro-1-metil-5-(carboxilo-difluoro-metoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - 25 - trans 8-(aminometil)-2-amino-carbamoil-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- en forma libre, de zwitteriones y de sales con las bases y los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, y en sus formas isómeros o diastereoisómeros posibles, o de mezclas.
- 30 Otro objeto de la invención es un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II):

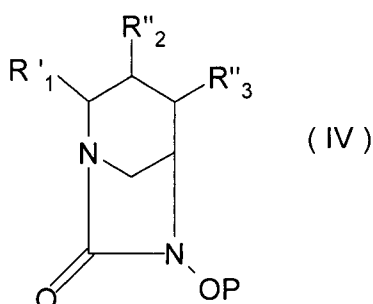
6



en la que R'_1 representa un radical R_1 en el que, llegado el caso, la o las funciones amino presentes están protegidas, R'_2 y R'_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno y P representa un grupo protector del radical hidroxilo, en presencia de una base, por el difosgeno, y por una amina de fórmula (III):



en la que R'_a y R''' representan respectivamente R' y R'' en las que, llegado el caso, las funciones reactivas carboxilo y amino están protegidas, y p y q son tales como se definen anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (IV):



en la que R'_1 y P son los definidos anteriormente y R''_2 y R''_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula $-C(O)-NH-(CH_2)_p-(CHR'_a)_q R'''$ en la que R'_a , R''' , p y q son los definidos anteriormente,

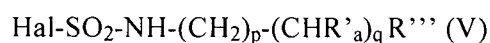
luego desprotege al radical hidroxilo y somete al compuesto obtenido a una reacción de sulfatación por acción SO_3 complejo, o a la acción de un reactivo de fórmula $Hal-CHF-CO_2alc$ o de fórmula $Hal-CF_2-CO_2alc$, en la que Hal representa un átomo de halógeno diferente del flúor y alc representa un radical alcoholilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en presencia de una base, luego a una hidrólisis del éster de alcoholilo obtenido,

luego, llegado el caso, somete al compuesto obtenido a una o varias de las siguientes reacciones, en un orden apropiado:

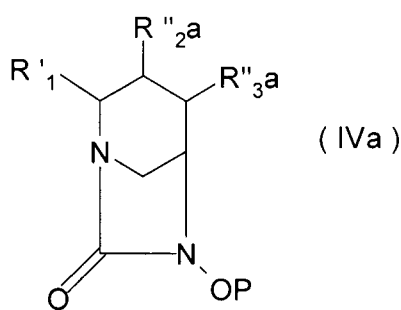
- desprotección de la o las funciones amino y, llegado el caso, carboxilo, presentes,
- salificación,
- intercambio de iones,
- desdoblamiento o separación de diastereoisómeros.

5 Otro objeto de la invención es un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) como el que se definió anteriormente:

por una base, y luego por un reactivo de fórmula (V):



10 en la que Hal representa un átomo de halógeno y R'_a , R''' , p y q son los definidos anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (IVa):



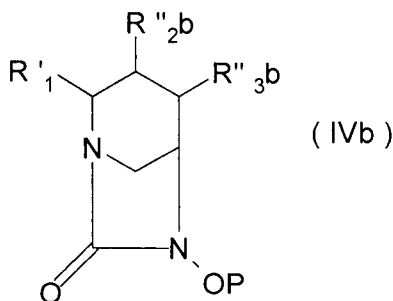
en la que R'_1 y P son los definidos anteriormente y R''_{2a} y R''_{3a} forman juntos un
 15 heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula $\text{-SO}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_p\text{-(CHR}'_a\text{)}_q\text{R}'''$ en la que R'_a , R''' , p y q son los definidos anteriormente,

luego desprotege al radical hidroxilo y continúa la síntesis que se describió
 20 anteriormente.

Otro objeto de la invención es un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) como se definió anteriormente, llegado el caso, en presencia de una base, con un reactivo de fórmula (VI):

25 $\text{B-C(O)-(NH)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-(CHR}'_a\text{)}_q\text{R}'''$ (VI)

en la que B representa un radical OH o un átomo de halógeno y R'_a , R''' , o, p y q son los definidos anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (IVb):



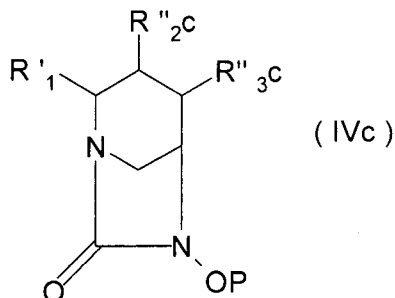
en la que R'_1 y P son los definidos anteriormente y R''_{2b} y R''_{3b} forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula $-C(O)-(NH)_o-(CH_2)_p-(CHR'_a)_q R'''$ en la que R'_a , R''' , o, p y q son los definidos
5 anteriormente,

luego continúa la síntesis como se describió anteriormente.

Otro objeto de la invención es un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) definida anteriormente, en presencia de una base, con un reactivo de fórmula
10 (VII):

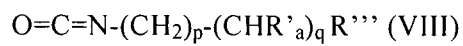


en la que P' representa un grupo protector de la función amina, para obtener un compuesto de fórmula (IVc):

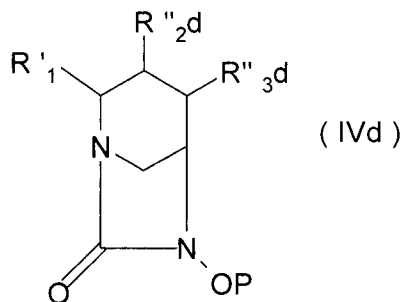


en la que R'_1 y P son los definidos anteriormente y R''_{2c} y R''_{3c} forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula $-C(=NH)-NHP'$ en la que P' es como se definió anteriormente,
15 luego continúa la síntesis como se describió anteriormente.

Otro objeto de la invención es un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) definida anteriormente, con un reactivo de fórmula (VIII):
20



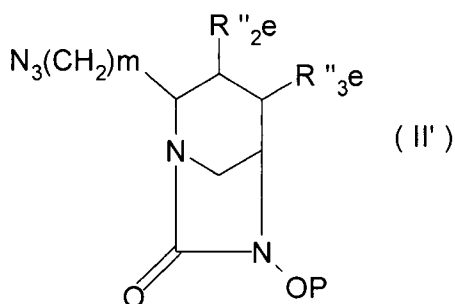
en la que R'_a , R''' , p y q son los definidos anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (IVd):



5 en la que R'_1 y P son los definidos anteriormente y R''_{2d} y R''_{3d} forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula $-(CO)-NH-(CH_2)_p-(CHR'_a)_qR'''$ en la que R'_a , R''' , p y q son los definidos anteriormente, luego continúa la síntesis como se describió anteriormente.

10 Un compuesto de fórmula (I) en la que R_4 representa un grupo $CO-NH_2$ o $CO-NH(C_1-C_6)alc$ también puede obtenerse mediante acción del compuesto de fórmula (II) definida anteriormente, con el trimetilsilil isocianato o con un isocianato de fórmula $(C_1-C_6)alc-N=C=O$, para obtener un compuesto correspondiente de fórmula (IV), luego continúa la síntesis como se describió anteriormente.

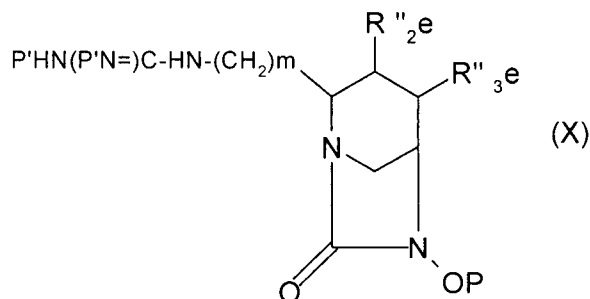
15 Otro objeto de la invención es un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II'):



20 en la que R''_{2e} y R''_{3e} forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno eventualmente sustituido por un radical $(C_1-C_6)alc$ y P es el definido anteriormente, por un reactivo de fórmula (IX):



en la que P' es el definido anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (X):



en la que R''_{2e}, R''_{3e}, m, P y P' son los definidos anteriormente, luego continúa la síntesis como se describió anteriormente.

5 La protección previa de la función amina a nivel de R'₁ y en los reactivos de fórmulas III, V, VI, VII, VIII y IX se realiza, fundamentalmente, en forma de derivados bencilados o tritilados, en forma de carbamatos, especialmente de alilo, bencilo, fenilo o tertbutilo, o en forma de derivados sililos tales como los derivados tertbutilo dimetil, trimetil, trifenil o también difeniltertbutil-sililo, o derivados
10 fenilsulfonilalquilo o cianoalquilo.

La desprotección puede realizarse con diferentes métodos conocidos por el experto en la materia, según la naturaleza del grupo protector. Fundamentalmente, puede realizarse por acción de un ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético, obteniéndose el compuesto desprotegido en forma de sal del ácido. También puede
15 realizarse por hidrogenólisis o con ayuda de complejos solubles del Paladio O o por acción del fluoruro de tetrabutylamonio o por reducción. Más adelante, en la parte experimental, se acompaña una ilustración.

La protección previa del carboxilo a nivel de R'a en los reactivos de fórmulas III, V, VI y VIII se realiza, fundamentalmente, en forma de derivados de tipo ésteres, especialmente de alquilo, alilo, bencilo, bencidrilo o p-nitro bencilo.
20

La desprotección puede realizarse por diferentes métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, por saponificación, hidrólisis ácida, hidrogenólisis o escisión con ayuda de complejos solubles del Paladio O.

La protección previa del hidroxilo del compuesto de fórmula (II) se realiza de modo clásico, en forma de éteres, ésteres o carbonatos. Los éteres pueden ser éteres
25 de alquilo o de alcóxialquilo, de preferencia éteres de metil o metoxietoximetil, éteres de arilo o, de preferencia, de aralquilo, por ejemplo de bencilo, o éteres sililos, por ejemplo los derivados sililos mencionados anteriormente. Los ésteres pueden ser cualquier éster escindible conocido por el experto en la materia y, de preferencia,

acetato, propionato o benzoato o p-nitrobenzoato. Los carbonatos pueden ser, por ejemplo, carbonatos de metil, tertbutilo, alilo, bencilo o p-nitrobencilo.

La desprotección se realiza por los medios conocidos por el experto en la materia, especialmente saponificación, hidrogenólisis, escisión con complejos
5 solubles del Paladio O, hidrólisis en medio ácido o, para los derivados sililados, tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio.

Más adelante, en la parte experimental, se ilustran las protecciones y desprotecciones.

La base en presencia de la que se hace reaccionar el compuesto de fórmula
10 (II) y el difosgeno puede ser, por ejemplo, una amina tal como la trietilamina, aunque también pueden utilizarse otras bases conocidas por el experto en la materia para reacciones de este tipo. Se puede trabajar en un solvente como el cloruro de metileno.

La reacción de sulfatación se realiza mediante acción de complejos de SO₃
15 tales como SO₃-piridina o SO₃-dimetilformamida, operando en la piridina o en la dimetilformamida. La sal formada, por ejemplo la sal de piridina, luego puede intercambiarse, por ejemplo, por una sal de otra amina, de un amonio cuaternario o de un metal alcalino. En la parte experimental se acompaña la ilustración.

Llegado el caso, la salificación por ácidos se realiza adicionando al
20 compuesto un ácido en fase soluble. La salificación por las bases de la función sulfooxi puede realizarse a partir de la sal de amina y, especialmente, de piridina obtenida durante la acción del complejo SO₃-amina y así obtener las otras sales a partir de esta sal de amina. Se puede operar, fundamentalmente, por intercambio de iones en resina.

25 La separación de los enantiómeros y diastereoisómeros puede realizarse según las técnicas conocidas por el experto en la materia, especialmente la cromatografía, en fase quiral o no.

En las solicitudes WO 04/052891 y WO 02/100860 también se describen ejemplos de condiciones de uso.

30 La base en presencia de la cual se hace reaccionar al compuesto de fórmula (II) previamente a la acción del reactivo de fórmula (V) puede ser, por ejemplo, un hidruro alcalino tal como el hidruro de sodio, aunque también pueden utilizarse otras bases conocidas por el experto en la materia para reacciones de este tipo. La reacción puede realizarse en el tetrahidrofurano.

35 La base en presencia de la cual se hace reaccionar al compuesto de fórmula (II) con el reactivo de fórmula (VI) en la que B representa un halógeno, puede ser, por ejemplo, una amina tal como la diisopropiletilamina o la trietilamina. Se puede operar en dimetilformamida o diclorometano.

Las condiciones en las que se hace reaccionar al compuesto de fórmula (II) con el reactivo de fórmula (VI) en el que B representa un OH, son las típicas condiciones de los acoplamientos peptídicos conocidos por el experto en la materia. Más adelante, en la parte experimental, se ilustran estas condiciones.

La base en presencia de la cual se hace reaccionar al compuesto de fórmula (II) y al reactivo de fórmula (VII) puede ser, por ejemplo, una amina tal como la trietilamina, aunque, para reacciones de este tipo, también pueden utilizarse otras bases conocidas por el experto en la materia. Se opera en presencia de cloruro de mercurio y en un solvente tal como cloruro de metileno.

La reacción del compuesto de fórmula (II) con el reactivo de fórmula (VIII) puede realizarse en acetonitrilo o en una mezcla con tetrahidrofurano.

La reacción del compuesto de fórmula (II') con el reactivo de fórmula (IX) se realiza en presencia de trimetilfosfina y se opera, por ejemplo, en tetrahidrofurano o en una mezcla tetrahidrofurano/tolueno.

La invención también tiene por objeto los compuestos intermedios de fórmulas (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) y (X) tal como se definen anteriormente.

Los compuestos de fórmula (II) y (II') pueden obtenerse mediante los procedimientos descritos en las solicitudes WO 02/100860 o 04/052891.

Como se indica más arriba, los compuestos de fórmula general (I) tienen una excelente actividad antibiótica contra *Pseudomonas aeruginosa* así como en modelos de infección animal contra las cepas resistentes a los agentes antibacterianos que se utilizan normalmente. Esta notable actividad antibiótica e inesperada no había sido observada en los compuestos descritos en la solicitud WO 04/052891 y, fundamentalmente en los compuestos de estructuras similares. Esto se ilustrará más adelante.

Estas propiedades hacen que dichos compuestos, en forma libre y de zwitteriones o de sales de ácidos y de bases farmacéuticamente aceptables, estén aptos para ser utilizados como medicamentos en el tratamiento de infecciones severas con *Pseudomonas*, especialmente infecciones hospitalarias y, de un modo general, infecciones importantes en los pacientes de riesgo. En particular, puede tratarse 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, del sistema auditivo, por ejemplo, otitis externa maligna u otitis crónica supurativa, las de la piel y los tejidos blandos, por ejemplo dermatitis, las heridas infectadas, la foliculitis, la

piodermatitis, las formas rebeldes de acné, las infecciones de los ojos, por ejemplo úlcera de la córnea, las del sistema nervioso, sobre todo meningitis y abscesos del cerebro, las infecciones cardíacas tales como endocarditis, las infecciones de los huesos y de las articulaciones, tales como piartrosis articular, osteomielitis vertebral, la sínfisis pubiana, las infecciones del tubo gastrointestinal, tales como enterocolitis necrosante y las infecciones perirrectales.

Por lo tanto, la presente invención también tiene por objeto, en concepto de medicamentos y sobre todo medicamentos antibióticos, los compuestos de fórmula (I) definida anteriormente, en forma libre y en forma de zwitteriones y de sales con las bases y los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de fórmula (I), la invención tiene por objeto, en concepto de medicamentos, los compuestos en los que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo pirazolilo sustituido.

Entre los compuestos de fórmula (I), la invención tiene más particularmente por objeto, en concepto de medicamentos, aquellos en los que R_1 representa un radical $-(CH_2)_m-NH_2$, así como aquellos en los que R_1 representa un radical $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$. En ambos casos, m igual a 1.

Entre los compuestos de fórmula (I), la invención también tiene por objeto, fundamentalmente y en concepto de medicamentos, aquellos en los que R_4 representa una cadena de fórmula

$-(A)_n-(NH)_o-(CH_2)_p-(CHR')_q R''$ tal como se define anteriormente y más particularmente aquellos en los que R_4 representa una cadena de fórmula $-C(O)-NH-(CH_2)_p-(CHR')_q R''$ en la que R' , R'' , p y q son las definidas anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I), la invención también tiene por objeto, en concepto de medicamentos, aquellos en los que R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical $(C_1-C_6)_{alc}$ y R_1 representa un radical $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$ o $-(CH_2)_m-NH-CH=NH$, en el que m es igual a 1.

Entre los compuestos de fórmula (I), la invención tiene especialmente por objeto, en concepto de medicamentos, los compuestos que se describirán en la parte experimental, sobre todo aquellos con los siguientes nombres:

- trans 8-(aminometil)-2-(2-amino-etil-carbamoyl)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-(4-piperazina-1-carbonil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-4,8-dihidro-2-(2-dimetilamino-etil-carbamoyl)-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-(3-amino-propil-carbamoyl)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,

- trans 8-(aminometil)-2-(carbamoilmetil-carbamoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-1-(carbanimidoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- 5 - trans 8-(aminometil)-2-(carbanimidoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-4,8-dihidro-2-(piperidina-4-carbonil)-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-(3-amino-3-carboxilo-propil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- 10 - trans 8-(guanidinometil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(guanidinometil)-4,8-dihidro-1-metil-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- 15 - trans 8-(guanidinometil)-2-carbamoil-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-4,8-dihidro-1-metil-5-(carboxilo-difluoro-metoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-amino-carbamoil-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- 20 en forma libre, de zwitteriones y de sales con las bases y los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, y en sus formas isómeras o diastereoisómeras posibles, o de mezclas.

La invención también tiene por objeto las composiciones farmacéuticas cuyo principio activo es al menos uno de los compuestos según la invención, tales como se definen anteriormente. Estas composiciones pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral, especialmente intramuscular, o por vía local como aplicación tópica en la piel y las mucosas.

Las composiciones según la invención pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en las formas farmacéuticas que suelen utilizarse en medicina humana como por ejemplo, comprimidos simples o recubiertos, cápsulas, píldoras, supositorios, preparados inyectables, pomadas, cremas, geles; se preparan según los métodos usuales. El o los principios activos pueden incorporarse a excipientes usualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes mojantes, dispersantes o emulsificantes, conservadores.

Estas composiciones pueden presentarse especialmente en forma de un

lío filizado destinado a disolverse extemporáneamente en un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril apirógena.

La dosis administrada varía según la enfermedad que es objeto del tratamiento, el paciente en cuestión, la vía de administración y el producto considerado. Por ejemplo, puede estar comprendida entre 0,25 y 10 g por día, por vía oral en el hombre, con el producto descrito en el ejemplo 1, 4 ó 5 o comprendida entre 0,25 y 10 g por día por vía intramuscular o intravenosa.

Los productos de fórmula (I) también pueden utilizarse para desinfectar instrumentos quirúrgicos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

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

Etapas A

trans 4,8-dihidro-8-(hidroximetil)- 5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e][1,3]diazepina-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]diazepina-8-carboxilato de metil descrito en la solicitud WO2004/052891 (5g, 15.2mmol) se coloca en solución en una mezcla metanol/tetrahidrofurano anhidros 1/1 (100mL), bajo nitrógeno. Se agrega NaBH₄ (2.3g, 60.9mmol) por partes. Después de agitar una noche a temperatura ambiente, la mezcla reactiva se trata con una solución acuosa al 10% de NaH₂PO₄ (100mL). Después de evaporar a seco, la mezcla reactiva se recoge en agua. El precipitado formado se agita durante una noche en hielo, se filtra y se seca al menos 24h al vacío en presencia de P₂O₅, para obtener el compuesto esperado (3.30g, 11.0mmol, 72%) en forma de polvo blanco.

MS (ES(+)): m/z [M+H]⁺ = 301

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): 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 pirazolo), 12.72 (ancha, 1H, OH).

Etapas B

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

El alcohol que se obtuvo en la etapa anterior (1.73g, 5.76mmol) se disuelve en piridina anhidra (35mL) bajo nitrógeno, a 0°C. Luego se agrega, gota a gota, cloruro de metanosulfonilo (1.78mL, 23mmol). Después de agitar dos horas y media a temperatura ambiente, la mezcla reactiva se trata con una solución acuosa saturada

de cloruro de amonio (100mL) y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan 5 veces con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío para obtener el derivado dimesilado esperado en forma de aceite amarillo.

- 5 El intermedio dimesilado se disuelve en dimetilformamida anhidra (45mL), bajo nitrógeno, en presencia de azida de sodio (1.12g, 17.3mmol). La mezcla reactiva se calienta a 70°C durante 24 horas. De ser necesario, se añade 1 eq. de azida para que la conversión sea total. Una vez terminada la reacción, la mezcla se trata con una solución acuosa al 10% de NaH₂PO₄ (100mL) y se extrae con diclorometano. Las
10 fases orgánicas combinadas se secan en sulfato de sodio, se filtran y luego se concentran al vacío para obtener la azida esperada en forma de aceite amarillo. Se hace reaccionar el intermedio, bajo nitrógeno, en el etanol absoluto (17.5mL). Luego se agregan sucesivamente di-*tert*-butil dicarbonato (1.38g, 6.34mmol), trietilsilano (1.38mL, 8.64mmol) e hidróxido de paladio sobre carbón al 10%
15 Degussa (52mg). Después de una noche a temperatura ambiente, la mezcla reactiva se filtra y se concentra para obtener un aceite amarillo bruto. Este bruto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 95/5 por 1%) para obtener el compuesto esperado (1.36g, 3.40mmol, 34%) en forma de sólido blanco.

- 20 MS (ES(+)): m/z [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 pirazolo).

- 25 Etapas C

trans [[2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etilcarbamoilo)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamatato de 1,1-dimetiletilo

- Bajo nitrógeno, el derivado obtenido en la etapa anterior (170mg, 0.426mmol) se
30 disuelve en diclorometano (22mL). A 0°C, se añade la trietilamina (119μL, 0.851mmol), y luego el difosgeno (77μL, 0.638mmol) gota a gota, rápidamente. Después de dos horas y media de agitar a 0°C, se agrega rápidamente la *N*-boc-etilenodiamina (236μL, 1.49mmol) y el medio se agita enérgicamente a temperatura ambiente durante una hora.

- 35 El medio se trasvasa a una ampolla para decantar, se enjuaga con diclorometano (5mL) y luego se lava con solución acuosa de fosfato de sodio al 10% (15mL). La fase acuosa se extrae por medio del diclorometano (15mL). Las fases orgánicas se

reúnen, se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan en MgSO₄, se concentran al vacío para obtener, previa cromatografía sobre columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/acetato de etilo 90/10 à 80/20), el derivado esperado (86mg, 0.147mmol, 35%).

5 MS (ES(+)): m/z [M+H]⁺ = 586

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.09 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.29-3.40, 3.49-3.59 (m, 6H, CH-CH₂-NHBoc, N-CH₂-CH₂-N, N-CH₂-CH₂-N), 3.79 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.98 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.59 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.92 (AB, 2H, CH₂-Ph), 5.10 (ancha, 1H, NH), 6.95 (ancha, 1H, NH), 7.40-7.43 (m, 5H, Ph), 8.04 (s, 1H, H pirazolo).

Etapa D

Sal de piridinio del *trans* [[2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etilcarbamoilo)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

15 Bajo nitrógeno, el derivado obtenido en la etapa anterior (134mg, 0.229mmol) se disuelve en dimetilformamida (0.33mL) y diclorometano (0.98mL). Se agrega paladio al 10% sobre carbón con 50% de agua (73mg, 0.034mmol). Después de tres purgas vacío/nitrógeno, la mezcla reactiva se coloca bajo atmósfera de hidrógeno hasta que desaparezca el producto de partida en HPLC. La mezcla se concentra al

20 vacío, se coevapora tres veces con diclorometano anhidro y finalmente se seca bajo campana al vacío en presencia de P₂O₅ durante dos horas, para obtener el intermedio debencilado esperado.

El derivado debencilado se recoge en la piridina anhidra (0.9mL) en presencia del complejo piridina / sulfuro de trióxido (73mg, 0.458mmol). La mezcla reactiva se

25 agita a temperatura ambiente hasta conversión completa en HPLC y, previo tratamiento con agregado de agua, se concentra a seco. El bruto reactivo se cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 85/15 por 5%) para obtener la sal esperada (79mg, 0.121mmol, 53%).

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 574

30 ¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄): δ (ppm) = 1.25 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.05-3.16, 3.22-3.32, 3.39-3.54 (m, 8H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NHBoc, N-CH₂-CH₂-N, N-CH₂-CH₂-N), 4.40 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.78 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7.39 (ancha, 1H, NH), 7.84 (m, 2H, Py), 8.07 (s, 1H, H pirazolo), 8.20 (ancha, 1H, NH), 8.48(m, 1H, Py), 8.66 (m, 2H, Py), 9.02 (ancha, 1H, NH)

35

Etapas E

Sal de sodio del *trans* [[2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etilcarbamoilo)-4,5,6,8-tetrahydro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

- 5 Durante una hora, se agita una suspensión de 10g de resina DOWEX 50WX8 en una solución de sosa 2N (50mL) y luego se vierte en una columna de cromatografía. La columna se acondiciona con agua desmineralizada hasta pH neutro, luego con una mezcla agua/THF 90/10. La sal obtenida en la etapa anterior (79mg, 0.121mmol) se disuelve en un mínimo de metanol, se coloca en la columna, se eluye con una mezcla
- 10 agua/THF 90/10. Las fracciones que contienen el sustrato se reúnen y congelan. La solución congelada se liofiliza para obtener la sal de sodio esperada (65mg, 0.109mmol, 90%) en forma de un sólido beige.

MS (ES(-)): m/z $[M-H]^- = 574$

- ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.05-3.13, 3.16-3.46 (m, 8H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NHBoc, N-CH₂-CH₂-N, N-CH₂-CH₂-N), 4.38 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.76 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 6.93 (ancha, 1H, NH), 7.13 (ancha, 1H, NH), 8.17 (s, 1H, H pirazolo), 8.42 (ancha, 1H, NH)
- 15

Etapas F

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

- Gota a gota, se agrega una solución de ácido trifluoroacético (2.4mL) en el diclorometano (2.4mL) a una solución de sal de sodio obtenida en la etapa anterior
- 25 (42mg, 0.092mmol) en el diclorometano (1.2mL) bajo nitrógeno y se enfría a 0°C. La reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se evapora a seco. El residuo se recoge mediante agua (3mL) y la solución se lava con éter dietílico (3mL). La solución acuosa se congela y luego se liofiliza para obtener la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (62mg, 0.999mmol, 94%) en forma de un
- 30 sólido beige.

MS (ES(-)): m/z $[M-H]^- = 374$

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 2.98-3.70 (m, 8H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NH₃⁺, N-CH₂-CH₂-N, N-CH₂-CH₂-N), 4.72 (m, 1H, CH-CH₂-NH₃⁺), 4.88 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7.76 (ancha, 3H, NH₃⁺), 8.16 (ancha, 3H, NH₃⁺), 8.32 (s, 1H, H pirazolo), 8.59 (ancha, 1H, NH)
- 35

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

Etapas A

- 5 *trans* [[2-(4-*tert*-butoxicarbonil-piperazina-1-carbonil)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Si siguiendo el procedimiento de la etapa C del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (150mg, 0.376mmol), el diclorometano (20mL), la trietilamina
10 (105μL, 0.751mmol), el difosgeno (68μL, 0.563mmol) y la *N*-*boc*-piperazina (210mg, 1.13mmol), conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/acetato de etilo 80/20 a 70/30), al derivado esperado (145mg, 0.237mmol, 63%) en forma de un sólido beige.

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 612

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.07 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.33 (m, 2H, CH-CH₂-NHBoc), 3.51 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-N), 3.77 (m, 5H, N-CH₂-CH₂-N, N-CH₂-CH-N), 4.00 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.60 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.92 (AB, 1H, CH₂-Ph), 5.13 (ancha, 1H, NH), 7.38-7.43 (m, 5H, Ph), 7.98 (s, 1H, H pirazolo).

20 Etapas B

Sal de piridinio del trans [[2-(4-*tert*-butoxicarbonil-piperazina-1-carbonil)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Si siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado
25 obtenido en la etapa anterior (145mg, 0.237mmol), la dimetilformamida (0.34mL), el diclorometano (1.0mL) y el paladio al 10% sobre carbón con un 50% de agua (76mg, 0.036mmol) conducen al intermedio debencilado esperado.

El intermedio debencilado, la piridina (1.0mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (112mg, 0.702mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice
30 (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 80/20 por 5%), al derivado esperado (40mg, 0.059mmol, 21%) en forma de un sólido beige.

MS (ES (-)): m/z [M-H]⁻ = 600

- 35 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.02-3.28, 3.40-3.90 (m, 12H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NHBoc, N-CH₂-CH₂-N, N-CH₂-CH₂-N), 4.58 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.97 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7.28 (s, 1H, H pirazolo), 8.12 (ancha, 1H, NH)

Etapas C

Sal de sodio del trans [[2-(4-*tert*-butoxicarbonil-piperazina-1-carbonil)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

- 5 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa E del ejemplo 1, la sal obtenida en la etapa anterior (40mg, 0.059mmol), la resina DOWEX 50WX8 (5g) y la sosa 2N (25mL) conducen a la sal de sodio esperada (32mg, 0.051mmol, 87%) en forma de un sólido beige.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 600

- 10 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.26-3.65 (m, 12H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NHBoc, N-CH₂-CH₂-N, N-CH₂-CH₂-N), 4.42 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.78 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7.06 (ancha, 1H, NH), 8.13 (s, 1H, H pirazolo)

Etapas D

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

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio obtenida en la etapa anterior (126mg, 0.203mmol), el diclorometano (3.6mL), el ácido trifluoroacético (7.2mL) en el diclorometano (7.2mL) conducen a la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (124mg, 0.191mmol, 95%) en forma de un sólido beige.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 3.18-3.27, 3.37-3.43, 3.84-3.93 (m, 12H, N-CH₂-CH-NH₃⁺, CH-CH₂-N, N-CH₂-CH₂-N, N-CH₂-CH₂-N), 4.69 (m, 1H, CH-CH₂-NH₃⁺), 4.88 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 8.13 (ancha, 3H, NH₃⁺), 8.24 (s, 1H, H pirazolo), 9.00 (ancha, 2H, NH₂⁺)

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

- 30 Etapas A

trans [[2-(2-dimetilamino-etilcarbamoilo)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

- 35 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa C del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (228mg, 0.571mmol), el diclorometano (30mL), la trietilamina (159μL, 1.14mmol), el difosgeno (103μL, 0.856mmol) y la *N,N*-

dimetil-etilenediamina (317 μ L, 2.85mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 95/5 por 1%), al derivado esperado (193mg, 0.375mmol, 66%) en forma de un sólido amarillo.

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 514

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.53 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-NMe₂), 3.08 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.38 (m, 2H, CH-CH₂-NHBoc), 3.48 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-NMe₂), 3.80 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.98 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.60 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.92 (AB, 2H, CH₂-Ph), 5.16 (ancha, 1H, NH), 7.39-7.43 (m, 5H, Ph), 8.04 (s, 1H, H pirazolo).

10 Etapas B

Sal de piridinio del *trans* [[2-(2-dimetilamino-etilcarbamoilo)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo.

- 15 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (173mg, 0.337mmol), la dimetilformamida (0.48mL), el diclorometano (1.44mL) y el paladio al 10% sobre carbón con 50% de agua (108mg, 0.051mmol) conducen al intermedio debencilado esperado.

- 20 El intermedio debencilado, la piridina (1.1mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (107mg, 0.673mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 85/15 por 5%), al derivado esperado (107mg, 0.184mmol, 55%) en forma de un sólido beige.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 574

- 25 ¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄): δ (ppm) = 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.04 (s, 6H, 2 x CH₃), 3.48 (m, 4H, CH-CH₂-NHBoc, N-CH₂-CH₂-NMe₂), 3.61 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.72 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.82 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-NMe₂), 4.65 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.95 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 8.28 (s, 1H, H pirazolo)

Etapas C

- 30 Sal de sodio del *trans* [[2-(2-dimetilamina-etilcarbamoilo)- 4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa E del ejemplo 1, la sal obtenida en la etapa anterior (107mg, 0.184mmol), la resina DOWEX 50WX8 (13g) y la sosa 2N (65mL) conducen a la sal de sodio esperada (87mg, 0.166mmol, 91%) en forma de un sólido beige.

- 35 MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 504

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.41 (s, 9H, C(CH $_3$) $_3$), 3.24-3.43 (m, 14H, 2 x CH $_3$, CH-CH $_2$ -NHBoc, N-CH $_2$ -CH $_2$ -NMe $_2$, N-CH $_2$ -CH-N, N-CH $_2$ -CH $_2$ -NMe $_2$), 4.40 (m, 1H, CH-CH $_2$ -NHBoc), 4.78 (d, 1H, N-CH $_2$ -CH-N), 7.15 (ancha, 1H, NH), 8.20 (s, 1H, H pirazolo)

5 Etapas D

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

10 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio obtenida en la etapa anterior (87mg, 0.166mmol), el diclorometano (2.5mL), el ácido trifluoroacético (5.0mL) en el diclorometano (5.0mL) conducen a la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (76mg, 0.141mmol, 85%) en forma de un sólido beige.

MS (ES(-)): m/z [M-H] $^-$ = 402

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 2.17 (s, 6H, 2 x CH $_3$), 3.12-3.72 (m, 8H, N-CH $_2$ -CH-N, CH-CH $_2$ -NH $_3^+$, N-CH $_2$ -CH $_2$ -NMe $_2$, N-CH $_2$ -CH $_2$ -NMe $_2$), 4.73 (dd, 1H, CH-CH $_2$ -NH $_3^+$), 4.88 (d, 1H, N-CH $_2$ -CH-N), 8.17 (ancha, 3H, NH $_3^+$), 8.32 (s, 1H, H pirazolo), 8.63 (ancha, 1H, NH)

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

20 diazepina-6(5H)-ona

Etapas A

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

25 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa C del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (150mg, 0.376mmol), el diclorometano (20mL), la trietilamina (105 μ L, 0.751mmol), el difosgeno (68 μ L, 0.563mmol) y la pirrolidina (157 μ L, 1.88mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente CH $_2$ Cl $_2$ /acetato de etilo 85/15), al derivado esperado (143mg, 0.288mmol, 76%) en forma de un sólido beige.

30 MS (ES (+)): m/z [M+H] $^+$ = 497

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$): δ (ppm) = 1.47 (s, 9H, C(CH $_3$) $_3$), 1.89 (m, 4H, N-CH $_2$ -CH $_2$ pirrolidina), 3.08 (dd, 1H, N-CH $_2$ -CH-N), 3.36 (dd, 1H, N-CH $_2$ -CH-N), 3.45 (m, 1H, CH-CH $_2$ -NHBoc), 3.65 (m, 2H, N-CH $_2$ -CH $_2$ -Npirrolidina), 3.79 (m, 1H, CH-CH $_2$ -NHBoc), 3.92 (m, 2H, N-CH $_2$ -CH $_2$ -Npirrolidina), 3.99 (d, 1H, N-CH $_2$ -CH-N),

4.63 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.94 (AB, 2H, CH₂-Ph), 5.16 (ancha, 1H, NH), 7.39-7.43 (m, 5H, Ph), 8.11 (s, 1H, H pirazolo).

Etapas B

Sal de piridinio del *trans* [[4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-2-(pirrolidina-1-carbonil)-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo.

Sal de piridinio del *trans* [[4,8-dihidro-6-oxo-2-. Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (143mg, 0.288mmol), la dimetilformamida (0.41mL), el diclorometano (1.23mL) y el paladio 10 10% sobre carbón con 50% de agua (92mg, 0.043mmol) conducen al intermedio debencilado esperado.

El intermedio debencilado, la piridina (0.93mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (88mg, 0.553mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 85/15 por 5%), al derivado esperado 15 (76mg, 0.134mmol, 49%) en forma de un sólido beige.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 485

¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄): δ (ppm) = 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.00 (m, 4H, N-CH₂-CH₂pirrolidina), 3.49 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.57 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.65 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Npirrolidina), 3.96 (m, 2H, CH-CH₂-NHBoc), 4.67 (m, 20 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.98 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 8.30 (s, 1H, H pirazolo).

Etapas C

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

25 Siguiendo el procedimiento de la etapa E del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (76mg, 0.134mmol), la resina DOWEX 50WX8 (9g) y la sosa 2N (45mL) conducen a la sal de sodio esperada (64mg, 0.126mmol, 93%) en forma de un sólido beige.

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 486

30 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.84 (m, 4H, N-CH₂-CH₂pirrolidina), 3.25-3.40 (m, 4H, N-CH₂-CH-N, N-CH₂-CH₂-Npirrolidina), 3.54 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Npirrolidina), 3.79 (m, 2H, CH-CH₂-NHBoc), 4.41 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.78 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7.05 (ancha, 1H, NH), 8.16 (s, 1H, H pirazolo)

35

Etapas D

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

- 5 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio obtenida en la etapa anterior (64mg, 0.126mmol), el diclorometano (1.8mL), el ácido trifluoroacético (3.7mL) en el diclorometano (3.7mL) conducen a la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (57mg, 0.109mmol, 86%) en forma de un sólido beige.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 385

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.85 (m, 4H, N-CH₂-CH₂pirrolidina), 3.42-3.74 (m, 8H, N-CH₂-CH-N, N-CH₂-CH₂-Npirrolidina, CH-CH₂-NH₃⁺), 4.68 (m, 1H, CH-CH₂-NH₃⁺), 4.86 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 8.09 (ancha, 3H, NH₃⁺), 8.26 (s, 1H, H pirazolo)

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

- 15 Etapas A

Etapas A

Trans 2-[(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)carbamoilo]-4,5,6,8-tetrahidro-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

- 20

Siguiendo con el procedimiento que se indica en la etapa C del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (250mg, 0.626mmol), el diclorometano (32.8mL), la trietilamina (174μL), el difosgeno (113μL) y la N-Boc-1,3-propanediamina (382μL) conducen, después de un tiempo de reacción de 3h30 (~40% conversión) y cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/AcOEt 100/0 a 70/30), al derivado esperado (132mg, 0.22mmol, 35%).

- 25

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 600

- 30 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 1.48 (s, 9H, ^tBu), 1.61 (s, 9H, ^tBu), 1.79 (m, 2h, NHCH₂-CH₂-CH₂-NHBOC), 3.05-3.75 (m + 2 ABX, 8H, N-CH₂-CH-N, N-CH-CH₂-NHBOC, NHCH₂-CH₂-CH₂-NHBOC, NHCH₂-CH₂-CH₂-NHBOC), 4.00 (d, 1H, N-CH-CH₂-NHBOC), 4.62 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.97 (AB, 2H, CH₂-Ph), 7.42-7.45 (m, 5H, Ph), 8.05 (s, 1H, H pirazolo).

Etapas B

Sal de sodio del *trans* 2-[(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)carbamoilo]-4,5,6,8-trtrahidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

- 35

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (132mg, 0.22mmol), la mezcla dimetilformamida / diclorometano 1/3 (2.5mL) y el paladio al 10% sobre carbón con 50% de agua (53 mg) conducen al intermedio debencilado esperado.

- 5 El intermedio debencilado, la piridina (0.86mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (70mg, 0.44mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 80/20), al derivado esperado (90mg, 0.134mmol, 61%) en forma de un sólido blanco.

- 10 Siguiendo el procedimiento de la etapa E del ejemplo 1, la sal obtenida en la etapa anterior (90mg, 0.134mmol), la resina DOWEX 50WX8 (11g) y la sosa 2N (55mL) conducen, previa liofilización y elución en agua únicamente, a la sal de sodio esperada (48mg, 0.078mmol, 58%) en forma de un polvo blanco.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 588

- ¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄): δ (ppm) = 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.81 (m, 2H, NCH₂-CH₂-CH₂-NHBoc), 3.18 (m, 2H, NCH₂-CH₂-CH₂-NHBoc), 3.36-3.45 (m, 6H, NCH₂-CH₂-CH₂-NHBoc, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NHBoc), 4.65 (dd, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.99 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 8.29 (s, 1H, H pirazolo).

Etapas C

- 20 Sal de sodio y de trifluoroacetato de la *trans* 8-(aminometil)-2-[(3-amino-propil)carbamoilo]-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-6(5*H*)-ona

- 25 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio obtenida en la etapa anterior (48mg, 0.078mmol), el diclorometano (1.34mL), la mezcla ácido trifluoroacético / diclorometano (5.36mL) conducen a la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (45mg, 0.070mmol, 90%) en forma de un polvo beige.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 390

- ¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄): δ (ppm) = 1.86 (m, 2H, NCH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 2.91 (m, 2H, NCH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 3.29-3.80 (m, 6H, NCH₂-CH₂-CH₂-NH₂, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NH₂), 4.65 (dd, 1H, CH-CH₂-NH₂), 4.86 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 8.18 (s, 1H, H pirazolo).

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

Etapas A

Trans 2-[(3-*tert*-butoxicarbonilamino-butil)carbamoilo]-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

- 5 Siguiendo con el procedimiento que se indica en la etapa C del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (250mg, 0.626mmol), el diclorometano (32.8mL), la trietilamina (174μL), el difosgeno (113μL) y la N-Boc-1,3-butanediamina (419μL) conducen, después de un tiempo de reacción de 3h30 (~50% conversión) y cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente
- 10 CH₂Cl₂/AcOEt 100/0 a 70/30), al derivado esperado (91mg, 0.148mmol, 24%).

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 614

- ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 1.47 (s, 9H, ^tBu), 1.48 (s, 9H, ^tBu), 1.58-1.68 (m, 4H, NHCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NHBoc y NHCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NHBoc), 3.05-3.55 (m + 2 ABX, 8H, N-CH₂-CH-N, N-CH-CH₂-NHBoc, NHCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NHBoc, NHCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NHBoc), 4.00 (d, 1H, N-CH-CH₂-NHBoc), 4.60 (dd, 2H, N-CH₂-CH-N), 4.97 (AB, 2H, CH₂-Ph), 5.05 (sl, 1H, NH), 7.05 (sl, 1H, NH), 7.42-7.45 (m, 5H, Ph), 8.05 (s, 1H, H pirazolo).
- 15

Etapas B

- Sal de sodio del *trans* 2-[(3-*tert*-butoxicarbonilamino-butil)carbamoilo]-4,5,6,8-tetrahidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo
- 20

- Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (91mg, 0,15mmol), la mezcla dimetilformamida / diclorometano 1/3 (1.7mL) y el paladio al 10% sobre carbón con 50% de agua (36
- 25 mg) conducen al intermedio debencilado esperado.

El intermedio debencilado, la piridina (0.86mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (47mg) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 95/5 a 90/10), al derivado esperado (38mg, 0.056, 37%).

- Siguiendo el procedimiento de la etapa E del ejemplo 1, la sal obtenida en la etapa anterior (38mg, 0.056mmol), la resina DOWEX 50WX8 (4,6g) y la sosa 2N (23mL)
- 30 conducen, previa elución en agua únicamente y liofilización, a la sal de sodio esperada (43mg, 0.068mmol, 100%) en forma de un polvo blanco.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 602

¹H RMN (400MHz, MeOD-d₄): δ(ppm) = 1.50 (s, 9H, ^tBu), 1.53 (s, 9H, ^tBu), 1.59 (m, 2H, NHCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NHBoc), 1.68 (m, 2H, NHCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NHBoc), 3.11-3.82 (m + 2 ABX, 8H, N-CH₂-CH-N, N-CH-CH₂-NHBoc, NHCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NHBoc, NHCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NHBoc), 4.45 (sl, 1H, NH), 4.62 (dd, 1H, N-CH-CH₂-NHBoc), 5.00 (dd, 2H, N-CH₂-CH-N), 5.45 (sl, 1H, NH), 8.05 (s, 1H, H pirazolo), 8.38 (sl, 1H, NH).

Etapas

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

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio obtenida en la etapa anterior (43mg, 0.068mmol), el diclorometano (1.17mL), la mezcla ácido trifluoroacético / diclorometano (4.68mL) conducen a la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (40mg, 0.064mmol, 93%) en forma de un polvo beige.

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 404

¹H RMN (400MHz, MeOD-d₄): δ(ppm) = 1.20 (m, 2H, NHCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 1.60 (m, 2H, NHCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 2.70-3.72 (m + 2 ABX, 8H, N-CH₂-CH-N, N-CH-CH₂-NH₂, NHCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂, NHCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 4.80 (dd, 2H, N-CH₂-CH-N), 8.20 (s, 1H, H pirazolo).

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

Etapas

trans [[2-(carbamoilmetil-carbamoil)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Siguiendo con el procedimiento que se indica en la etapa C del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (200 mg, 0.501mmol), el diclorometano (26mL), la trietilamina (0.489mL, 3.507mmol), el difosgeno (0.091mL, 0.751mmol) y la sal clorhidrato de glicinamida (0.277mg, 2.50mmol) conducen, después de dos horas de reacción y cromatografía en columna de sílice de este bruto combinado con otro obtenido a partir de 50 mg de sustrato de partida (0.125mmol) (eluyente gradiente CH₂Cl₂/AcOEt 100/0 a 00/100), al derivado esperado (115mg, 0.23mmol, 36.8%).

MS (ES(+)): m/z [M+H]⁺ = 500

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.10-3.20(AB, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.36-3.39 (m, 2H, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NHBoc), 3.8 (ancha, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.03 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.90 (m, 2H, N-CH₂-CO-N), 4.60-4.70 (ancha, 1H, N-CH-CH₂-NHBoc), 4.88-5.05 (AB, 2H, N-O-CH₂-Ph), 5.20 (ancha, 1H, NH), 5.65 (ancha, 1H, CO-NH₂), 6.15(ancha, 1H, CO-NH₂), 7.42- 7.45 (m, 5H, Ph), 7.65 (ancha, 1H, NH), 8.07 (s, 1H, H pirazolo).

Etapas B

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

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (110mg, 0.22mmol), la dimetilformamida (0.32mL), el diclorometano (0.96mL) y el paladio al 10% sobre carbón con 50% de agua (70,3mg, 0.033mmol) conducen al intermedio debencilado esperado. (MS (ES(+): m/z [M+H]⁺ = 409)

El intermedio debencilado, la piridina (0.69mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (70mg, 0.440mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (4g, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 80/20), al producto esperado, pero su pureza sigue siendo insuficiente. Este vuelve a disolverse en agua. La solución acuosa se extrae con diclorometano (2mL, 3 veces) y luego la fase acuosa se congela y liofiliza para obtener el compuesto esperado (65mg, 0.114mmol, 52%) en forma de un sólido blanco.

MS ((ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 488

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆+ 1gota D₂O): δ (ppm) = 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.30-3.44 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NHBoc), 3.67-4.00 (m, 2H, N-CH₂-CO-N), 4.40 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.79 (ancha, 1H, N-CH-CH₂-NHBoc), 7.83- 7.84 (m, 2H, Piridina), 8.20 (s, 1H, H pirazolo); 8.32-8.34 (m, 1H, Piridina); 8.70-8.78 (m, 2H, piridina).

Etapas C

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

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa E del ejemplo 1, la sal obtenida en la etapa anterior (55mg, 0.097mmol), la resina DOWEX 50WX8 (8 g) y la sosa 2N (30mL) conducen, previo depósito del producto en solución en agua y

lío-filización, a la sal de sodio esperada (38mg, 0.074mmol, 77%) en forma de lío-filizado blanco.

MS ((ES(-)): m/z $[M-H]^- = 488$)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.40 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 3.32-3.40 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NHBoc), 3.78 (m, 2H, N-CH₂-CO-N), 4.40-4.50 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.75 (m, 1H, N-CH-CH₂-NHBoc), 7.10-7.20 (m, 2H, NH y NH), 8.19 (s, 1H, H pirazolo), 8.45 (m, 1H, NH).

Etapas D

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

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio obtenida en la etapa anterior (35mg, 0.068mmol), el diclorometano (3mL), el ácido trifluoroacético (1mL) conducen a la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (34mg, 0.054mmol, 80%) en forma de lío-filizado blanco.

MS (ES (+)): m/z $[M+H]^+ = 390$

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

Etapas A

trans [[2-(dimetilaminosulfamoilo)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo. Bajo nitrógeno, el derivado obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (200mg, 0.500mmol) se disuelve en el tetrahidrofurano anhidro (7mL). A -5°C, se agrega una parte de hidruro de sodio al 60% en el aceite (30mg, 0.751mmol). Después de 15 minutos, se agrega, gota a gota, el cloruro de dimetilsulfamoilo (160μL, 1.502mmol). La temperatura de la mezcla aumenta progresivamente a temperatura ambiente. Después de agitar tres horas, el medio se hidroliza y se extrae con diclorometano (10mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (10mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan en sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida, para obtener, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 98/2), el derivado esperado (98mg, 0.193mmol, 39%) en forma de un polvo blanco.

MS (ES (+)): m/z $[M+H]^+ = 507$ ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.91 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.09 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.32-3.44, 3.49-3.59 (m, 2H, CH-CH₂-NHBoc), 3.75 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.96 (d, 1H, N-CH₂-CH-N),

4.63 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.95 (AB, 2H, CH₂-Ph), 5.12 (ancha, 1H, NH), 7.36-7.55 (m, 5H, Ph), 7.78 (s, 1H, H pirazolo).

Etapas B

- 5 *Sal de piridinio del trans* [[2-(dimetilaminosulfamoilo)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo. Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (90mg, 0.178mmol), la dimetilformamida (0.26mL), el diclorometano (0.79mL) y el paladio 10% sobre carbón con 50% de agua (57mg, 0.027mmol) conducen al intermedio debencilado esperado.
- 10 El intermedio debencilado, la piridina (0.59mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (57mg, 0.356mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/5 a 80/20), al derivado esperado (39mg, 0.067mmol, 38%).

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 495

- 15 ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.91 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.30-3.59 (m, 5H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NHBoc, N-CH₂-CH-N), 4.60 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.92 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 8.04 (m, 2H, Py), 8.14 (s, 1H, H pirazolo), 8.57(m, 1H, Py), 8.84 (m, 2H, Py).

Etapas C

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

Siguiendo el procedimiento de la etapa E del ejemplo 1, la sal obtenida en la etapa anterior (35mg, 0.061mmol) depositada en un mínimo de metanol, la resina DOWEX

- 25 50WX8 (9 g) y la sosa 2N (19mL) conducen, previa elución con agua y liofilización, a la sal de sodio esperada (31mg, 0.060mmol, 100%) en forma de un polvo rosado.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 495

- 30 ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₆): δ (ppm) = 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.90 (s, 6H, C(CH₃)₂), 3.30-3.53 (m, 5H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NHBoc, N-CH₂-CH-N), 4.59 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.92 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 8.14 (s, 1H, H pirazolo).

Etapas D

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

- 35 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio obtenida en la etapa anterior (30mg, 0.058mmol), el diclorometano (0.8mL), el ácido

trifluoroacético (1,6mL) en el diclorometano (1,6mL) conducen a la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (27mg, 0.051mmol, 88%) en forma de un sólido beige.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 396

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 2.86 (s, 6H, C(CH₃)₂), 3.33-3.45 (m, 5H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NHBoc, N-CH₂-CH-N), 4.71 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.85 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 8.10 (ancha, 3H, NH₃⁺) 8.34 (s, 1H, H pirazolo).

Ejemplo 9: Sal de sodio y de trifluoroacetato de la trans [[8-(aminometil)-1-(carbanimidoil)-4,8-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona

10 Etapas A

trans [[1-(*tert*-butoxicarbonilamino-(*tert*-butoxicarbonil imino)-metil]-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

y

15 *trans* [[2-(*tert*-butoxicarbonilamino-(*tert*-butoxicarbonil imino)-metil]-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Bajo nitrógeno, el derivado obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (300mg, 0.751mmol) se disuelve en diclorometano (1.25mL). Se añaden la trietilamina (523μL, 3.76mmol) y la *N,N'*-di-(*tert*-butoxicarbonil)tiourea (415mg, 1.50mmol), seguidas del cloruro de mercurio (408mg, 1.50mmol). Después de agitar 20 horas a temperatura ambiente, se añaden la trietilamina (261μL, 1.88mmol) y la *N,N'*-di-(*tert*-butoxicarbonil)tiourea (208mg, 0.751mmol), seguidas del cloruro de mercurio (204mg, 0.751mmol). Después de agitar 44 horas a temperatura ambiente en total, se filtra el medio en membrana 0.45μm, se enjuaga con diclorometano (10mL) y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/acetato de etilo 100/0 a 85/15 por 5%) para obtener el derivado esperado sustituido en N1 (110mg, 0.171mmol, 23%) en forma de un sólido beige, así como el derivado esperado sustituido en N2 (137mg, 0.213mmol, 28%) en forma de un sólido beige.

derivado sustituido en N1:

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 642 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) = 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.55 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.35 (m, 2H, N-CH₂-CH-N), 3.68 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 3.83 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 3.93 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.92 (AB, 2H, CH₂-Ph), 5.02 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 5.38 (ancha, 1H,

NH), 7.41-7.44 (múltiple, 5H, Ph), 7.48 (s, 1H, H pirazolo), 8.93 (ancha, 1H, NH).derivado sustituido en N2:

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 642

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) = 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.56 (s, 18H, 2 x C(CH₃)₃), 3.07 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.28 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 3.32 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.86 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 3.90 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.62 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.92 (AB, 2H, CH₂-Ph), 5.19 (ancha, 1H, NH), 7.41-7.44 (múltiple, 5H, Ph), 8.18 (s, 1H, H pirazolo), 8.70 (ancha, 1H, NH).

Etapas B

10 *Sal de piridinio del trans* [[1-[*tert*-butoxicarbonilamino-(*tert*-butoxicarbonilimino)-metil]-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo. Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado sustituido en N1 obtenido en la etapa anterior (110mg, 0.171mmol), la dimetilformamida (0.49mL), el diclorometano
15 (1.47mL) y el paladio al 10% sobre carbón con 50% de agua (55mg, 0.026mmol) conducen al intermedio debencilado esperado.

El intermedio debencilado, la piridina (0.8mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (55mg, 0.343mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 85/15 por 5%), al derivado esperado
20 (19mg, 0.026mmol, 16%) en forma de un sólido beige.

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 632

¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄): δ (ppm) = 1.50, 1.59 (s, 27H, 3x C(CH₃)₃), 3.51-3.57 (m, 3H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NHBoc), 3.96 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.92 (señal H₂O + N-CH₂-CH-N), (dd, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 7.83 (s, 1H, H pirazolo)

25 Etapas C

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

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa E del ejemplo 1, la sal obtenida en la etapa anterior (19mg, 0.027mmol), la resina DOWEX 50WX8 (2,3g) y la sosa
30 2N (12mL) conducen a la sal de sodio esperada (17mg, 0.027mmol, 100%).

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio (17mg, 0.027mmol), el diclorometano (0.5mL), el ácido trifluoroacético (1mL) en el diclorometano (1mL) conducen a la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (10mg, 0.014mmol, 53%) en forma de un sólido beige.

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 335

¹H NMR (400 MHz, D₂O) en forma de 2 confórmers: δ (ppm) = 3.40-3.50, 3.54-3.63 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NH₃⁺), 4.82 (m, 1H, CH(B)-CH₂-NH₃⁺), 4.93 (d, 1H, N-CH₂-CH(B)-N), 4.99 (d, 1H, N-CH₂-CH(A)-N), 5.26 (m, 1H, CH(A)-CH₂-NH₃⁺), 7.74 (s, 1H, H(B) pirazolo), 8.00 (s, 1H, H(A) pirazolo)

Ejemplo 10: Sal de sodio y de trifluoroacetato de la trans 8-(aminometil)-2-(carbanimidoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona

Etapa A

10 Sal de piridinio del trans [[2-[tert-butoxicarbonilamino-(tert-butoxicarbonilimino)-metil]-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo.

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado sustituido en N2 obtenido en la etapa A del ejemplo 9 (137mg, 0.213mmol), la dimetilformamida (0.61mL), el diclorometano (1.83mL) y el paladio al 10% sobre carbón con 50% en agua (55mg) conducen al intermedio debencilado esperado.

El intermedio debencilado, la piridina (0.9mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (68mg, 0.429mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 85/15 por 5%), al derivado esperado 20 (33mg, 0.046mmol, 22%) en forma de un sólido beige.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 630

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 1.50, 1.58 (s, 27H, C(CH₃)₃), 3.40-3.83 (m, 4H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NHBoc), 4.68 (dd, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 5.00 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7.50 (m, 2H, Py), 7.92 (m, 1H, Py), 8.37 (s, 1H, H pirazolo), 8.59 (m, 2H, Py)

Etapa B

Sal de sodio y de trifluoroacetato de la trans8-(aminometil)-2-(carbanimidoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona

Siguiendo el procedimiento de la etapa E del ejemplo 1, la sal obtenida en la etapa anterior (33mg, 0.046mmol), la resina DOWEX 50WX8 (4g) y la sosa 2N (20mL) conducen a la sal de sodio esperada (30mg, 0.046mmol, 100%).

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio (30mg, 0.046mmol), el diclorometano (0.9mL), el ácido trifluoroacético (1.7mL) en el diclorometano (1.7mL) conducen a la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada 35 (24mg, 0.046mmol, 75%) en forma de un sólido beige.

MS (ES (+)): m/z $[M+H]^+ = 335$

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm) = 3.42-3.53, 3.69-3.76 (m, 4H, $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}-\text{N}$ y $\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}_3^+$), 4.90 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$), 5.04 (d, 1H, $\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{N}$), 8.39 (s, 1H, $\underline{\text{H}}$ pirazolo)

5 Ejemplo 11: Sal de sodio y de trifluoroacetato de la trans 8-(aminometil)-4,8-dihidro-2-(piperidina-4-carbonil)-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona

Etapas A

10 *trans* [[2-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidina-4-carbonil)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

El ácido *N*-boc-isonipeecótico (0.137g, 0.6mmol) se disuelve en dimetilformamida (3mL) en presencia de diisopropiletilamina (0.297mL, 1.8mmol), luego se añade el tetrafluoroborato de *O*-(1H-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0.211g, 15 0.6mmol) seguido del pirazolo obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (239mg, 0.6mmol) en solución en la dimetilformamida (1mL). Se agita durante una hora a temperatura ambiente y luego se hidroliza la mezcla reactiva con agua (15mL) y se extrae con acetato de etilo (30mL). La fase orgánica se lava 5 veces con agua (15mL), se seca en sulfato de magnesio y se concentra al vacío. El bruto reactivo se 20 cromatografía en columna de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 80/20, luego 70/30) para obtener el derivado esperado (0.219g, 0.36mmol, 60%) en forma de aceite.

MS (ES (+)): m/z $[M+H]^+ = 611$

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 1.48 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 1.56-1.97 (m, 4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{N}$), 2.81-2.97 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}-\text{N}(\text{Boc})-\underline{\text{CH}_2}$), 3.09 (dd, 1H, $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}-\text{N}$), 3.25-3.40 (m, 2H, $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}-\text{N}$, $\text{C}(\text{O})\underline{\text{CH}}(\text{CH}_2)-\text{CH}_2$), 3.63 (m, 1H, $\underline{\text{CH}_2}-\text{NHBoc}$), 3.89 (m, 1H, $\underline{\text{CH}_2}-\text{NHBoc}$), 4.01 (d, 1H, $\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{N}$), 4.09-4.23 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}-\text{N}(\text{Boc})-\underline{\text{CH}_2}$), 4.63-4.72 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{NHBoc}$), 4.95 (AB, 2H, $\underline{\text{CH}_2}-\text{Ph}$), 5.11 (ancha, 1H, NH), 7.32-7.50 (m, 5H, H aromáticos), 30 7.44 (s, 1H, H pirazolo).

Etapas B

Sal de piridinio de la *trans* [[2-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidina-4-carbonil)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (0.214g, 0.35mmol), la mezcla dimetilformamida/CH₂Cl₂ 1/3 anhidro (2mL) y el paladio al 10% sobre carbón con 50% de agua (111mg) conducen al intermedio debencilado esperado.

- 5 El intermedio debencilado, la piridina (1.1mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (0.111mg, 0.70mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 85/15), al derivado esperado (0.061g, 0.090mmol, 34%) en forma de un amorfo.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ (ppm) = 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.50 (m, 2H, C(O)CH-CH₂-CH₂), 1.80 (m, 2H, C(O)CH-CH₂-CH₂), 2.79 (m, 2H, CH₂-N(Boc)-CH₂), 3.20-3.46 (m, 4H, CH-CH₂-NHBoc, N-CH₂-CH-N), 3.62 (m, 1H, C(O)CH-CH₂), 3.95 (m, 2H, CH₂-N(Boc)-CH₂), 4.46 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.78 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 8.17 (s, 1H, H pirazolo).

Etapas C

- 15 Sal de sodio de la *trans* [[2-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidina-4-carbonil)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa E del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (61mg, 0.09mmol), la resina DOWEX 50WX8 (9,4g) y la sosa 2N (50mL) conducen al derivado esperado (55mg, 0.088mmol, 100%) en forma de un amorfo.

MS (ES(-)): *m/z* [M-H]⁺ = 599

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.53 (m, 2H, C(O)CH-CH₂-CH₂), 1.87 (m, 2H, C(O)CH-CH₂-CH₂), 2.91 (m, 2H, CH₂-N(Boc)-CH₂), 3.25-3.44 (m, 4H, CH-CH₂-NHBoc, N-CH₂-CH-N), 3.63 (m, 1H, C(O)CH-CH₂), 3.92 (m, 2H, CH₂-N(Boc)-CH₂), 4.44 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.81 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7.09 (ancha, 1H, NH), 8.17 (s, 1H, H pirazolo).

Etapas D

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

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio (55mg, 0.088mmol), el diclorometano (2.28mL), el ácido trifluoroacético (1.14mL)

en el diclorometano (1.14mL) conducen a la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (53mg, 0.082mmol, 93%) en forma de un amorfo amarillo.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 398

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.66 (m, 2H, CH₂-NH-CH₂), 1.95 (m, 2H, CH₂-NH-CH₂), 2.44-2.62, 2.85-3.00 y 3.17-3.42 (m, 9H, CH-CH₂-NH₃⁺, N-CH₂-CH-N, C(O)CH(CH₂)-CH₂ y CH₂-NH-CH₂), 4.65 (dd, 1H, CH-CH₂-NH₃⁺), 4.77 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7.78 (s, 1H, H pirazolo), 8.00 (ancha, 5H, NH₃⁺, NH₂⁺).

Ejemplo 12: La sal de sodio y de trifluoroacetato de la trans 8-(aminometil)-2(3-amino-3carboxilo-propil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e]

10 [1,3] diazepina-6(5H)-ona

Etapas A

trans [[2-(3-*tert*-butoxicarbonil-3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

15 El compuesto obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (200mg, 0.50mmol) se disuelve en dimetilformamida anhidra (3mL) en presencia de boc-L-glutámico ácido 1-*tert*-butil éster (159mg, 0.525mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (85mg, 0.63mmol), luego se añade clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (101mg, 0.525mmol) después de enfriarse a 0°C. La mezcla reactiva
20 se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después de diluir con acetato de etilo, se lava la mezcla con una solución acuosa al 10% de ácido tártrico, con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, H₂O y, luego, con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca en sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. El bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice
25 (eluyente CH₂Cl₂/AcOEt 90/10) para obtener el producto esperado (92mg, 0.134, 27%)

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 685

Etapas B

Sal de piridinio del *trans* [[2-(3-*tert*-butoxicarbonil-3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3]
30 diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (92mg, 0.13mmol), la mezcla dimetilformamida/CH₂Cl₂ 1/3 anhidro (0.8mL) y el paladio al 10% sobre carbón con 50% de agua (43mg)
35 conducen al intermedio debencilado esperado.

El intermedio debencilado, la piridina (380µL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (43mg, 0.27mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 90/10), a la sal esperada (28mg, 0.037mmol, 19%).

5 MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 675

¹H RMN (400MHz, MeOH-*d*₄): δ(ppm) = 1.52 (m, 27H, 3x C(CH₃)₃), 2.05 (m, 2H, C(O)CH₂-CH₂-CH-(N)CO₂*t*-Bu), 2.25 (m, 2H, C(O)CH₂-CH₂-CH-(N)CO₂*t*-Bu), 3.50 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NHBoc), 4.11 (m, 1H, C(O)CH₂-CH₂-CH-(N)CO₂*t*-Bu), 4.62(dd, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 5.05 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 8.42 (s, 10 1H, H pirazolo).

Etapas C

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

15 Siguiendo el procedimiento de la etapa E del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (28mg, 0.04mmol), la resina DOWEX 50WX8 (3.5g) y la sosa 2N (17.5mL) conducen a la sal de sodio esperada.

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio (17mg, 0.027mmol), el diclorometano (0.86mL), el ácido trifluoroacético (0.86mL) en el diclorometano (0.86mL) conducen a la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (27mg, 0.049mmol, 100%) en forma de una goma amarilla.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 417

¹H RMN (400MHz, MeOH-*d*₄): δ(ppm) = 2.21-2.44 (m, 5H, C(O)CH₂-CH₂-CH-(N)CO₂*t*-Bu, C(O)CH₂-CH₂-CH-(N)CO₂*t*-Bu), 3.36-3.54 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y 25 CH-CH₂-NHBoc), 4.11 (m, 1H, C(O)CH₂-CH₂-CH-(N)CO₂*t*-Bu), 4.82 (dd, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.98 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7.79 (s, 1H, H pirazolo).

Ejemplo 13: sal de sodio y de trifluoroacetato de la *trans* 8-(guanidino-metil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-6(5*H*)-ona

Etapas A

30 *trans* [[[4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbonimidol]carbamato de bis-bis(1,1-dimetiletilo)

Bajo nitrógeno, la azida intermedia obtenida en la etapa B del ejemplo 1 (1.5g, 4.6mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (29mL). Luego, la solución se enfría a 0°C. Se añade trimetilfosfina (1M en el tetrahidrofurano, 4.6mL, 4.6mmol). La solución se agita durante dos horas a temperatura ambiente, luego se añade 1,3-bis-(Boc)-2- 35

metil-2-tiopseudourea (1.34g, 4.6mmol). Después de agitar una noche a temperatura ambiente, se añade agua (0.83mL, 46mmol). Luego, la mezcla se conserva 16 horas a 5°C. Se concentra a seco, se purifica mediante cromatografía en columna de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo, gradiente de 80/20 a 0/100) para obtener el
5 producto esperado (560 mg, 1.03mmol, 22%).

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 542

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.54 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.10 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.36 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.70-3.80 (m, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.00 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.13-4.25 (m, 1H CH-CH₂-NH-
10 C=NBoc), 4.68 (dd, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.93 (AB, 2H, CH₂-Ph), 7.28-7.44 (m, 6H, H pirazolo + Ph), 9.38 (ancha, 1H, NH), 11.35 (ancha, 1H, NH).

Etapas B

trans [[[1-*tert*-butoxicarbamato-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbonimidoil]carbamato de bis-
15 bis(1,1-dimetiletilo)

Bajo nitrógeno, el compuesto obtenido en la etapa anterior (130mg, 0.24mmol) se disuelve en diclorometano (12mL). Se agrega la *N,N*-dimetilaminopiridina (15mg, 0.12mmol) seguida del di-*tert*-butil dicarbonato (105mg, 0.48mmol). Después de agitar una noche a temperatura ambiente, el medio se hidroliza con una solución
20 acuosa de ácido tártrico 10% (10mL). Después de agitar 10 minutos, las fases se separan. La fase acuosa se extrae con diclorometano (10mL). Las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua y luego con una solución saturada NaCl, se secan en MgSO₄ y se concentran a seco. El producto bruto se purifica en columna de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo gradiente de 80/20 a 0/100) para obtener el
25 producto esperado (100mg, 0.16mmol, 65%).

MS (ES (+)): m/z [M⁺] = 642

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.54 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.14-3.36 (m, 2H, N-CH₂-CH-N), 3.87-3.93 (m, 2H, CH-CH₂-NH-C=Nboc, N-CH₂-CH-N), 4.16 (m, 1H CH-CH₂-NH-C=NBoc),
30 4.68 (dd, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.79 (d, 1H, CH₂-Ph), 4.93 (d, 1H, CH₂-Ph), 7.32-7.35 (m, 5H, Ph), 7.83 (s, 1H, H pirazolo), 8.90 (ancha, 1H, NH), 11.38 (ancha, 1H, NH).

Etapas C

Sal de sodio y de trifluoroacetato de la *trans*-8-(guanidino-metil)-4,8-dihidro-5-
35 (sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-6(5*H*)-ona

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (88mg, 0,14mmol), la mezcla dimetilformamida/CH₂Cl₂ 1/3 anhidro (0.8mL) y el paladio al 10% sobre carbón con 50% de agua (44mg) conducen al intermedio debencilado esperado.

- 5 El intermedio debencilado, la piridina (0.4mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (43mg, 0.272mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente CH₂Cl₂/metanol), gradiente de 100/0 a 80/20) al compuesto esperado (55mg, 0.077mmol, 56%).

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 632

- 10 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa E del ejemplo 1, la sal obtenida en la etapa anterior (50mg, 0.07mmol), la resina DOWEX 50WX8 (3,5g) y la sosa 2N (17.5mL) conducen a la sal de sodio esperada (42mg, 0.064mmol, 91%) en forma de un liofilizado blanco.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 630

- 15 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio (42mg, 0.064mmol, 91%), el diclorometano (3mL), el ácido trifluoroacético (2mL) en el diclorometano (2mL) conducen a la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (40mg, 0.058mmol, 95%) en forma de un polvo beige.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 330

- 20 ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 3.43-3.70 (m, 5H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NH-C=Nboc, CH-CH₂-NH-C=Nboc), 4.92 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7.73 (s, 1H, H pirazolo)

¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)= -74.17 (s, CF₃)

- 25 Ejemplo 14: Sal de sodio y de trifluoroacetato de la trans 8-(guanidino-metil)-4,8-dihidro-1-metil-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona

Etapas A

4,7-dihidro-1-metil-4-((fenilmetoxi)amino)-1H-pirazolo [3,4-c]piridina-6(5H),7-dicarboxilato de 6-(1,1-dimetiletilo) y de 7-metil

- 30 El derivado (4,7-dihidro-4-hidroxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-*c*]piridina-6 (5H),7-dicarboxilato de 6-(1,1-dimetiletilo) y de 7-metil, descrito en la solicitud WO 02/100860 (etapa C, ejemplo 18) (10g, 32.12mmol) se disuelve en el diclorometano (100mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y bajo agitación. La suspensión se disuelve después de añadir trietilamina (14.30mL, 10.28mmol). En el
35 medio reactivo enfriado a -78°C se agrega, gota a gota, una solución de cloruro de

metano sulfonilo (11.4mL, 96.36mmol) en el diclorometano (12mL). Después de agitar 30 minutos, el alcohol se transforma completamente en mesilato.

Una solución de *O*-benzil-hidroxilamina en el diclorometano se prepara a partir del clorhidrato de *O*-benzilhidroxilamina (25.4g, 160.6 mmol). El clorhidrato de *O*-benzilhidroxilamina se disuelve en una mezcla de diclorometano (100mL) y agua (50mL). Se agrega una solución de sosa 2N (85mL, 176.66mmol) a 0°C. Después de 10 minutos de contacto y decantación, la fase orgánica se seca en sulfato de magnesio durante 45min y se concentra a volumen medio. La adición de esta solución de mesilato preparada anteriormente se realiza a -78°C gota a gota, durante una hora. La mezcla reactiva se agita dejando que la temperatura aumente progresivamente hasta alcanzar la temperatura ambiente. El medio se trata añadiendo agua (200mL) y se diluye con diclorometano (100mL). Después de agitar y decantar, se extrae la fase acuosa con diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución de NaCl saturada (200mL), se seca y se concentra a seco para obtener un polvo amorfo blanco que, previa cromatografía, conduce al derivado esperado (8.25g, 21.2mmol, 66%).

MS (ES (+)): $m/z [M+H]^+ = 417$

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): Descripción de uno de los dos diastereoisómeros (en forma de 2 rotámeros) δ (ppm) = 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.15 (dd, 1H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$), 3.68 / 3.70 (s, 3H, CH_3), 3.84(s, 3H, CH_3), 3.98 (m, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$), 4.6-4.8 (múltiple, 3H, $\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ y $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$), 5.40 / 5.8 (s, 1H, $\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$), 7.22-7.31 (múltiple, 5H, Ph), 7.40(s, 1H, H pirazolo)

Etapas B

trans 1-metil-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,5,6,8-tetrahidro-4,7-metano-1H-pirazolo[3,4-e] [1,3]diazepina-8 (7*H*) carboxilato de metil

Se vierte una solución 4N de HCl/ dioxano (400mL) en una solución del derivado obtenido en la etapa anterior (21g, 50.42mmol) disuelto en dioxano (50mL) a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agita durante 30 minutos y luego se evapora el dioxano. Se recoge el mientras se agita en una mezcla de agua (100mL) y de acetato de etilo (500mL). Se agrega una solución de amoníaco concentrada al 20% (42mL), a 0°C. La agitación se mantiene durante 30 minutos. Después de decantar, la fase acuosa se vuelve a extraer con acetato de etilo (2x300mL). La última extracción se realiza luego de saturar la fase acuosa con NaCl. La fase orgánica se seca y luego se concentra. Se obtiene el intermedio piperidina desprotegida en forma de un aceite amarillo (15.7g, 49.4mmol, 98%) que se recoge en acetonitrilo (400mL). A esta mezcla enfriada a 0°C se agrega la trietilamina

(21mL, 151.2mmol) y luego el difosgeno (3.04mL, 25.2mmol) gota a gota durante 30 minutos). Después de agitar una noche a temperatura ambiente, el medio se concentra, se recoge con acetato de etilo (500mL) y se trata con una solución de ácido tártrico 10% (200mL). La mezcla se agita y se decanta. La fase orgánica se lava con una solución de ácido tártrico al 10% (2*200mL), por medio de una solución de NaCl saturada, luego se seca y se concentra bajo presión reducida. El producto blanco obtenido (15.3g, 44.0mmol, 89%) se recoge en el diclorometano (150mL). Gota a gota, se agrega 1-8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (7.53mL, 50.04mmol). La mezcla se agita durante dos horas, se trata con agua (200mL), se agita y se decanta. La fase orgánica se lava con agua (2*200mL), luego con una solución de NaCl saturada (1*200mL), se seca en MgSO₄, y se concentra a seco para obtener el derivado esperado (14.72g, 37.4mmol, 85%), en forma de un sólido blanco.

MS (ES (+)): m/z $[M+H]^+ = 343$

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.25 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.45 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.80 (s, 3H, CH₃), 3.88 (s, 3H, CH₃), 3.9 (s, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.7 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 5.02 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 5.22 (s, 1H, CH-CO₂Me), 7.39-7.43 (múltiple, 6H, H pirazolo + Ph)

Etapas C

trans 4,8-dihidro-8-(hidroximetil)-1-metil-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e][1,3]diazepina-6(5H)-ona

Una solución de la urea obtenida en la etapa anterior (5g, 14.60mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (150mL) / metanol (50mL) anhidros, bajo nitrógeno y bajo agitación, se enfría a -10°C. Se agrega borohidruro de litio (668mg, 30.67mmol) al medio reactivo. Después de agitar dos horas a -10°C, se añade 1.2eq. suplementario de LiBH₄. Dos horas más tarde, la reacción se trata en frío con una solución al 10% de NaH₂PO₄. El tetrahidrofurano y el metanol se evaporan bajo presión reducida (200 mbar, 40°C). La mezcla residual se recoge con acetato de etilo (200mL), se agita y se decanta. La fase acuosa vuelve a extraerse con acetato de etilo (100mL). La fase orgánica se seca en sulfato de magnesio y luego se concentra a seco. El polvo amarillo claro obtenido (6.6g) se cromatografía en sílice (eluyente-acetato de etilo) para obtener el derivado esperado (3.2g, 10.18mmol, 64%).

MS (ES (+)): m/z $[M]^+ = 315$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 3.16 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.48 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.71 (s, 3H, CH₃), 3.81-3.91 (múltiple, 2H, CH₂OH), 4.44 (m,

1H, N-CH₂-CH-N), 4.48 (m, 1H, CH-CH₂OH), 4.88 (m, 2H, N-O-CH₂-Ph), 5.20 (m, 1H, OH), 7.35-7.40 (múltiple, 6H, H pirazolo + Ph).

Etapas D

trans 4,8-dihidro-1-metil-8-[(metilsulfonil)oximetil]-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-
5 7H-pirazolo[3,4-e][1,3]diazepina-6(5H)-ona

El alcohol obtenido en la etapa anterior (2.76g, 8.78mmol) se disuelve en diclorometano (100mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y mientras se agita. Después de enfriar a 0°C, se agrega la trietilamina (1.83mL, 13.17mmol) y luego, gota a gota, una solución de cloruro de metanesulfonil (1.61g, 14.05mmol) en el
10 diclorometano (100mL). El baño de hielo se retira al finalizar la adición. Al cabo de una hora de agitar a temperatura ambiente, la reacción se trata con una solución al 10% de NaH₂PO₄ (80mL), mientras se agita. La fase acuosa se vuelve a extraer con diclorometano (50mL). Las fases orgánicas se unen, se secan y luego se concentran bajo presión reducida para obtener el derivado esperado (3.44g, 8.78mmol,
15 rendimiento cuantitativo).

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 393

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 3.23 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.26 (s, 3H, CH₃), 3.45 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.76 (s, 3H, CH₃), 4.52 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.58 (dd, 1H, CH-CH₂-OMs), 4.66 (dd, 1H, CH-CH₂-OMs), 4.88 (m, 3H, CH-
20 CH₂-OMs y N-O-CH₂-Ph), 7.35-7.45 (múltiple, 6H, H pirazolo + Ph)

Etapas E

Trans 8-(azidometil)-4,8-dihidro-1-metil-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-
pirazolo[3,4-e][1,3] diazepina-6(5H)-ona

Se agrega aziduro de sodio de una sola vez (1.71g, 26.3mmol) a una solución del
25 derivado mesilado obtenido en la etapa D del ejemplo 9 (3.44g, 8.78mmol) en la dimetilformamida (70mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, mientras se agita. El medio reactivo se calienta a 65°C durante una noche y luego se trata con una solución acuosa al 10% de NaH₂PO₄ (50mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (2*50mL). La fase orgánica se seca y se concentra bajo presión
30 reducida para obtener 3.96g de derivado esperado (3g, 8.78mmol, 100%).

MS (ES (+)): m/z [M⁺] = 340

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 3.20 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.48 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.66 (dd, 1H, CH-CH₂-N₃), 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.92 (dd, 1H, CH-

$\text{CH}_2\text{-N}_3$), 4.50(d, 1H, N- $\text{CH}_2\text{-CH-N}$), 4.76 (dd, 1H, $\text{CH-CH}_2\text{-N}_3$), 4.89 (m, 2H, N-O- $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.35-7.45 (múltiple, 6H, H pirazolo + Ph)

Etapas F

trans [[4,5,6,8-tetrahidro-1-metil-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbonimidoil]carbamato de bis-bis(1,1-dimetil)

La trimetilfosfina (1M en el tetrahidrofurano, 0.46mL, 0.46mmol) se agrega, gota a gota, a una solución del derivado obtenido en la etapa anterior (150mg, 0.44mmol) en el tetrahidrofurano (2mL) a 0°C bajo nitrógeno. Después de agitar 3 horas a temperatura ambiente, la 1,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (141mg, 0.48mmol) se agrega al medio reactivo. Después de agitar una noche a temperatura ambiente, se agrega el agua (0.5mL) y el medio reactivo se concentra bajo presión reducida, para obtener un polvo amarillo pálido que, previa purificación por medio de cromatografía en columna de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 5/5), conduce al producto esperado (152mg, 0.273mmol, 61%).

MS (ES (+)): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 556$, $[\text{M}-(\text{BOC})]^+ = 456$, $[\text{M}-(2\text{BOC})]^+ = 356$

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.40 (s, 9H, C(CH_3) $_3$), 1.50 (s, 9H, C(CH_3) $_3$), 3.20 (dd, 1H, N- $\text{CH}_2\text{-CH-N}$), 3.35 (d, 1H, N- $\text{CH}_2\text{-CH-N}$), 3.68 (m, 1H, CH- $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.79 (m, 1H, N- $\text{CH}_2\text{-CH-N}$), 3.86 (s, 3H, CH_3), 4.50 (d, 1H, N- $\text{CH}_2\text{-CH-N}$), 4.70 (m, 1H, CH- $\text{CH}_2\text{-NH}$), 4.90 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.35-7.41 (m, 6H, Ph + H pirazolo), 8.68 (ancha, 1H, NH)

Etapas G

Sal de piridinio del *trans* [[4,5,6,8-tetrahidro-1-metil-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbonimidoil]carbamato de bis-bis(1,1-dimetil)

Bajo nitrógeno, se agrega paladio al 10% sobre carbón (100mg) a una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (142mg, 0.255mmol) en el metanol (5mL). Después de tres purgas vacío/nitrógeno, el medio reactivo se hidrogena a presión atmosférica durante tres horas. El metanol se concentra al vacío para obtener el intermedio debencilado.

El intermedio debencilado se recoge en la piridina (1mL) en presencia del complejo piridina / sulfuro de trióxido (82mg, 0.511mmol). Después de agitar una noche a temperatura ambiente, el medio se concentra al vacío. El bruto reactivo se cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH_2Cl_2 /metanol 100/0 a 80/20 para obtener el derivado esperado (62mg, 0.11mmol, 45%).

MS (ES (+)): m/z $[M+H]^+ = 546$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.28 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.36 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.70 (m, 1H, CH-CH₂-NH), 3.80 (m, 1H, CH-CH₂-NH), 3.87 (s, 3H, CH₃), 4.68 (m, 2H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NH), 7.38 (s, 1H, H pirazolo), 8.90 (ancha, 1H, NH)

Etapas H

Sal de sodio de la *trans* [[[4,5,6,8-tetrahidro-1-metil-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbonimidoil]carbamato de bis-bis(1,1-dimetil)

- 10 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa E del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (62mg, 0.11mmol), la resina DOWEX 50WX8 (62g) y la sosa 2N (300mL) conducen al derivado esperado (57mg, 0.11mmol, 100%) en forma de un polvo blanco amorfo.

MS (ES (+)): m/z $[M+H]^+ = 546$

- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.27-3.34 (m, 2H, N-CH₂-CH-N), 3.70 (m, 1H, CH-CH₂-NH), 3.80 (m, 1H, CH-CH₂-NH), 3.87 (s, 3H, CH₃), 4.68 (m, 2H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NH), 7.36 (s, 1H, H pirazolo), 8.78 (ancha, 1H, NH), 11.42 (ancha, 1H, NH)

Etapas I

- 20 Sal de sodio y de trifluoroacetato de la *trans* 8-(guanidino-metil)-4,8-dihidro-1-metil-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona

- Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio obtenida en la etapa anterior (57mg, 0.11mmol), el diclorometano (7mL), el ácido trifluoroacético (3mL) en el diclorometano (3mL) conducen a la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (56mg, 0.11mmol, 100%).

MS (ES(-)): m/z $[M-H]^- = 344$

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 3.28 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.42 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.55 (m, 1H, CH-CH₂-NH), 3.69 (m, 1H, CH-CH₂-NH), 3.78 (s, 3H, CH₃), 4.69-4.72 (m, 2H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NH), 7.0-7.35 (m, 3H, NH₃⁺), 7.40 (s, 1H, H pirazolo), 7.45 (ancha, 1H, NH)

Ejemplo 15: Sal de sodio y de trifluoroacetato de la *trans* 8-(guanidino-metil)-1-etilcarbamoil-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona

Etapas A

trans [[[1-etilcarbamoil-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbonimidoil]carbamato de bis-bis(1,1-dimetiletilo)

y

- 5 *trans* [[[2-etilcarbamoil-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbonimidoil]carbamato de bis-bis(1,1-dimetiletilo)

El derivado obtenido en la etapa A del ejemplo 13 (0.3g, 0.55mmol) se disuelve en una mezcla acetonitrilo/ tetrahidrofurano anhidros 8/2 (10mL), bajo nitrógeno. La
10 solución se enfría con un baño de hielo. Luego, se agrega gota a gota el isocianato de etilo (0.050mL, 0.609mmol). Después de agitar algunos minutos, se quita el baño agua-hielo. La mezcla reactiva se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se agrega agua (0.3mL, 0.017mmol) y luego etanol (0.3mL). La mezcla se agita durante 30 minutos y se concentra al vacío. La mezcla espesa obtenida se recoge en
15 agua (5mL), luego se agrega diclorometano (10mL). Después de agitar bien y decantar, se extrae la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una solución de NaCl saturada, se secan en sulfato de magnesio y se evaporan a seco para obtener un sólido beige. Este sólido bruto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice (15g, eluyente CH₂Cl₂/AcOEt
20 100/0 luego 97/3) para obtener al compuesto sustituido en N1 (189mg, 0.308mmol, 55.7%) en forma de sólido blanco y al compuesto sustituido en N2 (71mg, 0.116mmol, 20.9%, N2) en forma de sólido blanco.

Derivado sustituido en N1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.29 (t, 3H, N-CH₂-CH₃), 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.31-3.47 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y N-CH₂-CH₃), 3.80-3.90 (m, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.00 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.30-4.40 (m, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.87 (AB, 2H, N-O-CH₂-Ph), 5.10-5.17 (dd, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 7.10 (ancha, 1H, NH), 7.41- 7.46 (m, 6H, H pirazolo + Ph), 8.8 (s ancha, 1H, NH), 11.40 (s, 1H, NH).

Derivado sustituido en N2

MS (ES(+): m/z [M+H]⁺ = 613

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.27 (t, 3H, N-CH₂-CH₃), 1.54 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.55 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.06 (AB, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.40 (AB, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.43-3.50 (m, 2H, N-CH₂-CH₃), 3.85-3.95 (m, 2H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 3.98 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.73 (dd, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.87-

5.05 (AB, 2H, N-O-CH₂-Ph), 7.20 (ancha, 1H, NH), 7.42- 7.45 (m, 5H O-CH₂-Ph), 8.07 (s, 1H, H de pirazolo), 8.9 (s ancha, 1H, NH), 11.50 (s, 1H, NH).

Etapa B

Sal de piridinio del *trans* [[[1-etilcarbamoil-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbonimidoil]carbamato de bis-bis(1,1-dimetiletilo)

5 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado N1 obtenido en la etapa anterior (150mg, 0.245mmol), la dimetilformamida (0.36mL), el diclorometano (1.1mL) y el paladio al 10% sobre carbón con 50% de agua (78,2mg, 10 0.037mmol) conducen al intermedio debencilado esperado.

El intermedio debencilado, la piridina (0.74mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (78mg, 0.245mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (2g, eluyente gradiente 100/0, 95/5, luego 90/10), al derivado esperado (78mg, 0.114mmol, 46,7%) en forma de sólido blanco.

15 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 1.29 (t, 3H, N-CH₂-CH₃), 1.54 s, 9H, C(CH₃)₃; 1.61 (s, 9H, C(CH₃)₃); 3.41-3.47 (m, 3H, N-CH₂-CH-N, y N-CH₂-CH₃); 3.60 (AB, 1H, N-CH₂-CH-N); 3.71 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.82-3.83 (dd, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.40-4.44 (dd, 1H CH-CH₂-NH-C=NBoc), 5.01-5.04 (dd, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 7.75 (s, 1H, H pirazolo).

20 Etapa C

Sal de sodio del *trans* [[[1-etilcarbamoil-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbonimidoil]carbamato de bis-bis(1,1-dimetiletilo)

25 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa E del ejemplo 1, la sal obtenida en la etapa anterior (108mg, 0.158mmol) disuelta en agua, la resina DOWEX 50WX8 (23g) y la sosa 2N (120mL) conducen a la sal de sodio esperada (35mg, 0.056mmol, 35%) en forma de liofilizado blanco.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 601

30 ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 1.12 (t, 3H, N-CH₂-CH₃), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.30 (m, 2H, N-CH₂-CH₃), 3.52 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.70-3.76 (m, 2H, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.27-4.33 (dd, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.89 (s, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.96-5.10(m, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 7.70 (s, 1H, H pirazolo).

Etapa D

Sal de sodio y de trifluoroacetato de la *trans* 8-(guanidino-metil)-1-etilcarbamoil-4,8-dihidro-5-(sulfoxy)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio obtenida en la etapa anterior (35mg, 0.055mmol), el diclorometano (4mL), el ácido trifluoroacético (2mL) conducen al producto esperado (22mg, 33mmol, 61%) en forma de sólido pardo.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 401

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 1 gota D₂O): δ (ppm) = 1.1-1.2 (m, 3H, N-CH₂-CH₃), 3.2-3.4 (m, 2H, N-CH₂-CH₃), 3.5-4.00 (m, 4H, CH-CH₂-NH-C=N y N-CH₂-CH-N), 4.63-4.70 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.8 (s, 1H, CH-CH₂-NH-C=N), 7.75 / 8.05 (s, H Pirazolo).

Ejemplo 16: Sal de sodio y de trifluoroacetato de la *trans* 8-(guanidino-metil)-2-etilcarbamoil-4,8-dihidro-5-(sulfooxy)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona

15 Etapas A

Sal de piridinio del *trans* [[[2-etilcarbamoil-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbonimidoil]carbamato de bis-bis(1,1-dimetiletilo)

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado N2 obtenido en la etapa A del ejemplo 15 (80mg, 0.130mmol), la dimetilformamida (0.19mL), el diclorometano (0.76mL) y el paladio al 10% sobre carbón con 50% de agua (42mg, 0.019mmol) conducen al intermedio debencilado esperado. (MS (ES(+): m/z [M+H]⁺ = 523)

El intermedio debencilado, la piridina (0.39mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (41,4mg, 0.260mmol) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (2g, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 100/0, 95/5, 90/10 luego 85/15), al producto esperado (51mg, 0.074mmol, 57%) en forma de sólido beige.

MS (ES(+): m/z [M+H]⁺ = 603, m/z [M+H-(Boc)]⁺ = 503

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 1.26 (t, 3H, N-CH₂-CH₃), 1.54 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.61 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.43-3.47 (m, 2H, N-CH₂-CH₃), 3.52 (AB, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.66 (AB, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.82 (dd, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.09 (dd, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.77 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 5.00 (dd, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 8.31 (s, 1H, H de pirazolo),

Etapas B

Sal de sodio del *trans* [[[2-etilcarbamoil-4,5,6,8-tetrahydro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbonimidoil]carbamato de bis-bis(1,1-dimetiletilo)

- 5 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa E del ejemplo 1, la sal obtenida en la etapa anterior (49mg, 0.072mmol) disuelta en agua, la resina DOWEX 50WX8 (8g) y la sosa 2N (50mL) conducen a la sal de sodio esperada (18mg, 0.029mmol, 40%) en forma de liofilizado blanco.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 601,) m/z [M-H-(Boc)]⁻ = 501

- 10 ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 1.14 (t, 3H, N-CH₂-CH₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.29-3.34 (m, 2H, N-CH₂-CH₃), 3.52-3.62 (m, 2H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 3.72-3.77 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.87-3.92 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.75 (s, 1H, N-CH₂-CH-N), 5.00(m, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 8.22 (s, 1H, H pirazolo).

Etapas C

- 15 Sal de sodio y de trifluoroacetato de la *trans* 8-(guanidino-metil)-2-etilcarbamoil-4,8-dihidro-5-(sulfooxy)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-6(5*H*)-ona

- 20 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio obtenida en la etapa anterior (18mg, 0.028mmol), el diclorometano (3mL), el ácido trifluoroacético (1,5mL) conducen al producto esperado. La suspensión obtenida al recoger el producto en agua se filtra para eliminar el insoluble. El filtrado se congela y liofiliza para obtener el producto esperado (12mg, 0.018mmol, 64.5%) en forma de un sólido ligeramente pardo.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 401

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 1 goutte D₂O): δ (ppm) = 1.08-1.12 (m, 3H, N-CH₂-CH₃), 3.24-3.29 (m, 2H, N-CH₂-CH₃); 3.40 (ancha, 2H, CH-CH₂-NH-C=N); 3.63 (s, ancha, pic H₂O du DMSO-d₆ y 2H del N-CH₂-CH-N); 3.51-3.55 (t, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.84 (s, 1H, CH-CH₂-NH-C=N), 8.23 (s, 1H, H pirazolo).

Ejemplo 17: *trans* 8-(guanidino-metil)-2-carbamoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxy)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-6(5*H*)-ona,

- 30 Etapas A

trans [[[2-carbamoil-4,5,6,8-tetrahydro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbonimidoil]carbamato de bis-bis(1,1-dimetiletilo)

El producto obtenido en la etapa A del ejemplo 13 (0.114g, 0.21mmol) se disuelve en una mezcla acetonitrilo/ tetrahidrofurano anhidros 40/60 (3.5mL), bajo nitrógeno. La solución se enfría con un baño de hielo. Luego, se agrega gota a gota el isocianato de trimetilsilano (0.030mL, 0.21mmol). Después de agitar 50 minutos, se quita el baño
 5 agua-hielo. La mezcla reactiva se agita a temperatura ambiente. Después de una noche, el análisis con HPLC indicó la presencia del 82% de producto de partida. La mezcla reactiva se enfría a 0°C y se agrega isocianato de trimetilsilano (0.030mL, 0.21mmol). Después de 30 horas, vuelve a agregarse isocianato de trimetilsilano (0.030mL, 0.21mmol) y se continúa agitando durante una noche. La mezcla reactiva
 10 se trata agregando agua (1mL) y metanol (1mL). La mezcla se agita durante una hora y se evapora a seco. El sólido obtenido se recoge por medio de 5mL de agua, seguida de 30 minutos de agitación, y se observa un precipitado blanco. Este se filtra y se seca al vacío para obtener 125mg de producto bruto.

Se somete a reacción por segunda vez en 150mg (0.277mmol) de sustrato utilizando
 15 0.279mL (1.94mmol) de isocianato de trimetilsilano (agregado en 4 veces, en 6 días), para obtener 160mg de producto bruto.

Los dos lotes brutos se reagrupan y purifican mediante cromatografía en columna de sílice (10g, eluyente CH₂Cl₂/AcOEt 100/0, 95/05, 91/09 luego 85/15). Esto permite aislar el compuesto esperado sustituido en N2 (72mg, 0.123mmol, 25%) en forma de
 20 sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.00 (AB, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.40 (AB, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.78-3.85 (m, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 3.99 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.00-4.08 (m, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.74 (dd, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.87-5.05 (AB, 2H, N-O-CH₂-Ph),
 25 5.25 (ancha, 1H, NH), 7.30 (s, 1H, NH), 7.42- 7.45 (m, 5H O-CH₂-Ph), 8.07 (s, 1H, H de pirazolo), 9.00 (s ancha 1H, NH), 11.60 (s, 1H, NH).

Etapas B

Sal de piridinio del *trans* [[[2-carbamoyl-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbonimidoil]carbamato de
 30 bis-bis(1,1-dimetiletilo)

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (86mg, 0.147mmol), la dimetilformamida (0.21mL), el diclorometano (0.64mL) y el paladio al 10% sobre carbón con 50% de agua (47mg, 0.02mmol) conducen al intermedio debencilado esperado.

35 El intermedio debencilado, la piridina anhidra (0.4mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (47mg, 0.294mmol, renovado al cabo de una noche) conducen,

previa cromatografía en columna de sílice (2g, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 100/0, 95/5, luego 90/10), al producto esperado (57mg, 0.087mmol, 59%) en forma de sólido blanco.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 573,) m/z [M-H-(Boc)]⁻ = 473

- 5 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.62 (s, 9H, C(CH₃)₃); 3.49 (AB, 1H, N-CH₂-CH-N); 3.69 (AB, 1H, N-CH₂-CH-N); 3.98-4.02 (m, 2H, CH-CH₂-NH-C=NBoc); 4.79 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 5.02 (d, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc); 8.34 (s, 1H, H de pirazolo).

Etapas C

- 10 Sal de sodio del *trans* [[[2-carbamoil-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbonimidoil]carbamato de bis-bis(1,1-dimetiletilo)

Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa E del ejemplo 1, la sal obtenida en la etapa anterior (57mg, 0.087mmol) disuelta en solución en un mínimo de agua,

- 15 la resina DOWEX 50WX8 (10g) y la sosa 2N (50mL) conducen a la sal de sodio esperada (24mg, 0.04mmol, 46%) en forma de liofilizado blanco.

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 573

- ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.56 (AB, 2H, N-CH₂-CH-N), 3.85 (d, 2H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.75 (ancha, 1H, CH-CH₂-NH-C=NBoc), 4.95 (s, 1H, N-CH₂-CH-N), 8.25 (s, 1H, H de pirazolo).
- 20

Etapas D

trans [[8-(guanidino-metil)-2-carbamoil-4,8-dihidro-5-(sulfooxy)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,

- Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa F del ejemplo 1, la sal de sodio obtenida en la etapa anterior (24mg, 0.04mmol), el diclorometano (3mL), el ácido trifluoroacético (3mL) conducen al producto esperado. Después de evaporar al vacío, le producto se recoge en agua. La suspensión obtenida se filtra. El sólido se recupera y se seca al vacío durante una noche para obtener el compuesto esperado (4.9mg, 0.013mmol, 32.5%) en forma de sólido beige.
- 25

- 30 MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 473

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 1 gota D₂O): δ (ppm) = 3.40 (m, 2H, N-CH₂-CH-N), 3.60 (m, 2H, CH-CH₂-NH-C=N), 4.52 (ancha, 1H, CH-CH₂-NH-C=N), 4.84 (s, 1H, N-CH₂-CH-N), 8.23 (s, 1H, H de pirazolo).

Ejemplo 18: Sal de sodio y de trifluoroacetato de la *trans* 8-(amino-metil)-4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(carboxilo-difluoro-metoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-6(5*H*)-ona

Etapas A

- 5 *trans* [[4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se agrega, gota a gota, una solución molar de trimetilfosfina (3.4mL, 3.4mmol) a una solución de la azida obtenida en la etapa E del ejemplo 14 (1.15g, 3.39mmol) en una mezcla tolueno (5mL) y tetrahidrofurano (5mL) a temperatura ambiente bajo
10 nitrógeno mientras se agita. Después de agitar 3 horas, se agrega gota a gota una solución de BOC-ON (0.92g, 3.6mmol) en el tetrahidrofurano (10mL) al medio reactivo enfriado a 0°C. Se continúa agitando durante 3 horas a temperatura ambiente. El medio reactivo se trata con una solución acuosa al 10% de NaHCO₃ (50mL). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (50mL). La fase orgánica se
15 seca y se concentra bajo presión reducida para obtener un aceite (2.2g). El producto bruto se somete a cromatografía en columna de sílice (eluyente ciclohexano/ acetato de etilo 5/5), para obtener el producto esperado (0.62g, 1.49mmol, 70%).

MS (ES (+)): m/z [M^+] = 414

- ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.05 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.19 (dd, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 3.27 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.78(m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 3.88 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.48 (dd, 1H, CHCH₂NHBoc), 4.79 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 4.92 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 5.18 (m, 1H, NH), 7.35 (s, 1H, H pirazolo), 7.37-7.48 (múltiple, 5H, Ph)

Etapas B

- 25 *trans* [[4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(etoxicarbonil-difluoro-metoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se agrega paladio al 10% sobre carbón (70mg) a una solución de la amina obtenida en la etapa A del ejemplo 10 (300mg, 0.72mmol) en el metanol (5mL). El medio reactivo se hidrogena durante 3 horas. Luego, se evapora el metanol bajo presión
30 reducida para obtener el intermedio debencilado.

MS (ES (+)): m/z [M^+] = 324

- El intermedio debencilado (234mg, 0.72mmol) se recoge, bajo nitrógeno, en la dimetilformamida anhidro (1.6mL) en presencia de carbonato de potasio (0.25g, 1.81mmol) y de bromodifluoroacetato de etilo (0.373mL, 2.89mmol). Se sigue
35 agitando la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Luego, la mezcla reactiva se filtra y enjuaga con acetato de etilo. El filtrado se lava tres veces con agua, la fase orgánica se seca en sulfato de magnesio y luego se concentra bajo presión reducida. El bruto reactivo se somete a cromatografía en columna de sílice

(eluyente gradiente CH₂Cl₂/metanol 100/0 a 95/5) para obtener el derivado esperado (185mg, 0.42mmol, 57%) en forma de aceite.

MS (ES (+)): m/z [M⁺] = 446

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.37 (t, 3H, CH₂-CH₃), 1.60 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.24 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 3.33 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.53 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.80-3.95 (m, 4H, CH₃ y CH-CH₂-NHBoc), 4.37 (m, 2H, CH₂-CH₃), 4.60-4.72 (m, 2H, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NHBoc), 5.16 (ancha, 1H, NH), 7.48 (s, 1H, H pirazolo)

Etapas C

10 *trans* [[4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(carboxilo-difluoro-metoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se agrega hidróxido de litio (0.017g, 0.41mmol) en dos veces a una solución del éster obtenido en la etapa B del ejemplo 10 (0.181g, 0.41mmol) en una mezcla tetrahidrofurano/agua (7.38/2.48mL) a 0°C. Se continúa agitando a 0°C durante 1h30. El medio reactivo se trata con una solución acuosa de ácido tártrico al 10% y se extrae dos veces por medio del acetato de etilo. La fase orgánica se seca en sulfato de magnesio y luego se concentra al vacío para obtener el ácido esperado (110mg, 0.32mmol, 79%) en forma de amorfo.

MS (ES (+)): m/z [M⁺] = 418

20 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ (ppm) = 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.42-3.58 (m, 3H, CH-CH₂-NHBoc y N-CH₂-CH-N), 3.76 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.90 (s, 3H, CH₃), 4.70-4.80 (m, 2H, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NHBoc), 7.54 (s, 1H, H pirazolo).

Etapas D

25 Sal de sodio de la *trans* [[4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(carboxilo-difluoro-metoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se agrega trietilamina (0.037mL, 0.26mmol) a 0°C a una solución del ácido obtenido en la etapa C del ejemplo 10 (0.110mg, 0.26mmol) en el tetrahidrofurano (3mL). Se sigue agitando durante una hora a 0° y luego la mezcla reactiva se concentra al vacío para obtener la sal de trietilamina correspondiente (0.135g, 0.26mmol). Se agita una suspensión de 16g de resina DOWEX 50WX8 en una solución de sosa 2N (80mL) durante una hora y luego se trasvasa a una columna para cromatografiar. La columna se eluye con agua desmineralizada hasta pH neutro, luego se acondiciona con una mezcla agua/THF 90/10. La sal de trietilamina obtenida en la etapa anterior (0.135g, 0.26mmol) se disuelve en un mínimo de agua, se coloca en la columna y luego se eluye con una mezcla agua/THF 90/10. Las fracciones que contienen el sustrato se reúnen, se congelan y luego se liofilizan para obtener la sal de sodio esperada (0.088g, 0.20mmol, 64%) en forma de un amorfo.

MS (ES(-)): m/z [M⁻] = 415

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ (ppm) = 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.44-3.58 (m, 3H, CH-CH₂-NHBoc y N-CH₂-CH-N), 3.74 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.90 (s, 3H, CH₃), 4.69-4.83 (m, 2H, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NHBoc), 7.54 (s, 1H, H pirazolo).

5 Etapla E

Sal de sodio y de trifluoroacetato de la *trans* [[8-(amino-metil)-4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(carboxilo-difluoro-metoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-6(5*H*)-ona

Se vierte, gota a gota, una solución de ácido trifluoroacético (4.18mL) en el diclorometano (4.18mL) en una solución de sal de sodio obtenida en la etapa D del ejemplo 10 (66mg, 0.15mmol) en el diclorometano (2.11mL) bajo nitrógeno y se enfría a 0°C. Se sigue agitando la reacción durante 3h a 0°C. La mezcla se evapora a seco, se recoge en la acetona, se tritura y se coloca en el refrigerador durante la noche. El precipitado formado se filtra, se enjuaga con acetona y se seca al vacío para obtener la sal de sodio y de trifluoroacetato esperada (40mg, 0.088mmol, 59%) en forma de polvo beige claro.

MS (ES (+)): m/z [M⁺] = 318

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 3.27-3.60 (m, 4H, CH-CH₂-NH₃⁺ y N-CH₂-CH-N), 3.75 (s, 3H, CH₃), 4.71 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.82 (t, 1H, CH-CH₂-NH₃⁺), 7.44 (s, 1H, H pirazolo), 8.17 (ancha, 3H, NH₃⁺).

Ejemplo 19: Sal de sodio y de trifluoroacetato de la trans 8-(aminometil)-2-(amino-carbamoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxy)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-6(5*H*)-ona

Etapla A

25 *trans* [2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-carbamoilo)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Siguiendo con el procedimiento que se indica en la etapa C del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa B del ejemplo 1 (1g, 2.5mmol), el diclorometano (131mL), la trietilamina (698μL), el difosgeno (453μL) y la N-Boc-hidrazina (1.158mL) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 95/5), al derivado esperado (654 mg, 1.17mmol, 47%).

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 558

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 1.40 (s, 9H, (C(CH₃)₃)), 1.42 (s, 9H, (C(CH₃)₃)), 3.23-3.41 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y NCH-CH₂-NHBOC), 4.39 (m, N-CH-CH₂-NHBOC), 4.62 (s, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.91 (m, 2H, CH₂Ph), 7.13 (m, 1H, NH), 7.35-7.43 (m, 5H, Ph), 8.30 (s, 1H, pirazolo), 9.10 (s, 1H, NH), 10.22 (s, 1H, NH).

Etapas B

Sal de sodio del trans [2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-carbamoylo)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(sulfoxy)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-*e*] [1,3] diazepina-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

- 5 Siguiendo el procedimiento que se indica en la etapa D del ejemplo 1, el derivado obtenido en la etapa anterior (654 mg, 1,17 mmol), la dimetilformamida (3.3mL), el diclorometano (10mL) y el paladio al 10% sobre carbón con 50% de agua (262 mg) conducen al intermedio debencilado esperado.

- El intermedio debencilado, la piridina (4,5mL) y el complejo piridina / sulfuro de trióxido (373 mg) conducen, previa cromatografía en columna de sílice (eluyente gradiente CH₂Cl₂/MeOH 80/20), al derivado esperado (43 mg) en forma de un sólido blanco.

- 10 Durante una hora, se agita una suspensión 75g de resina DOWEX 50WX8 en una solución de sosa 2N (375mL) y luego se vierte en una columna de cromatografía. La columna está acondicionada con agua desmineralizada hasta pH neutro. El derivado
- 15 obtenido (431mg) se disuelve en H₂O, se coloca en la columna y luego se eluye con H₂O. Las fracciones que contienen el sustrato se unen, se congelan y se liofilizan para obtener la sal de sodio esperada (362mg, 0.63mmol, 54%) en forma de un polvo blanco.

- 20 MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 546

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.42 (s, 18H, (C(CH₃)₃), 3.16-3.60 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y N-CH-CH₂-NHBOC), 4.38 (t, 1H, N-CH-CH₂-NHBOC), 4.79 (s, 1H, N-CH₂-CH-N), 7.14 (m, 1H, NH), 8.23 (s, 1H, pirazolo), 9.17 (s, 1H, NH), 10.18 (s, 1H, NH).

- 25 Etapas C

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

- El compuesto obtenido en la etapa B (362mg, 0.635mmol) se suspende en diclorometano anhidro (0.75mL), bajo nitrógeno. A continuación, se agrega, gota a
- 30 gota, una mezcla ácido trifluoroacético/diclorometano 1/1 (0.944mL). La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante tres horas. Después de evaporar a seco, el producto se recoge en agua, se congela y se liofiliza para obtener el producto deseado en forma de polvo blanco (363mg, 0.607mmol, 96%).

MS (ES(-)): m/z [M-H]⁻ = 346

- 35 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): (ppm) = 3.07-4.19 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y CH-CH₂-NH₂), 4.68 (dd, 1H, CH-CH₂-NH₃⁺), 4.70 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 8.15 (ancha s, 3H, NH), 8.30 (s, 1H, H pirazolo).

Composición farmacéutica

Preparamos una composición para inyección que contiene:

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

ESTUDIO FARMACOLÓGICO DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

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

Se preparan una serie de tubos en los que se distribuye la misma cantidad de medio nutritivo estéril. En cada tubo, se colocan cantidades cada vez mayores del producto por analizar y se siembra cada tubo con una cepa bacteriana. Después de 10 incubar 24 horas en estufa, a 37°C, se aprecia la inhibición del crecimiento por transiluminación, lo que permite determinar las concentraciones mínimas inhibidoras (C.M.I.) expresadas en µg/ml.

De este modo, se analizan los productos de los ejemplos 1 a 19 15 comparándolos con los productos de los ejemplos 11 de la solicitud WO 04/052891 y 18 de la solicitud WO 02/100860. Los productos de la presente solicitud se revelan muy activos contra *Pseudomonas aeruginosa*, pero no sucede lo mismo en el caso de los productos comparados.

La diferencia de actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* entre los productos de 20 la invención y los productos más cercanos de la técnica anterior radica, según cada producto, en que son hasta más de 1000 veces activos.

Actividad contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1771 Cepa tipo salvaje)	
Moléculas	MIC (µg/mL) 24h (P, aerug, 1771)
Ej1	0.12
Ej2	0.5
Ej3	1
Ej4	8
Ej5	0.5
Ej6	4

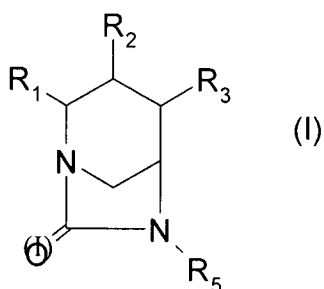
Ej7	1
Ej9	0.5
Ej10	0.5
Ej11	0.25
Ej12	0.5
Ej13	1
Ej14	1
Ej15	>32
Ej16	16
Ej17	1
Ej18	0.5
Ej19	0.5
Ej 11 Solicitud de patente WO 04/052891	>160
Ej 18 Solicitud de patente WO 02/100860	>160

REIVINDICACIONES

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

5

10



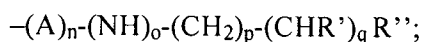
en la que:

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical $-(CH_2)_m-NH_2$,

$-(CH_2)_m-NH(C_1-C_6)alc$, $-(CH_2)_m-N(C_1-C_6)alc_2$, $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$ o $-(CH_2)_m-NH-$
15 $CH=NH$, en el que m es igual a 1 ó 2;

R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido por R_4 en un átomo de nitrógeno;

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un radical $(C_1-C_6)alc$ o una cadena de fórmula:



20 A representa un grupo $C=O$, $C=NH$ o SO_2 ;

R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo;

R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo NH_2 , $NH(C_1-C_6)alc$, $N(C_1-C_6)alc_2$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)alc$, $CON(C_1-C_6)alc_2$, o un heterociclo saturado con 5 ó 6 vértices que contienen 1 ó 2 átomos de nitrógeno y, llegado el caso, otro heteroátomo elegido entre
25 el oxígeno y el azufre, fijado a la cadena mediante un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono y eventualmente sustituido por un radical $(C_1-C_6)alc$;

n, o y q representan 0 ó 1 y p representa un entero de 0 a 4;

R_5 representa un grupo OSO_3H o $OCFHCO_2H$ o OCF_2CO_2H ;

dando por supuesto que:

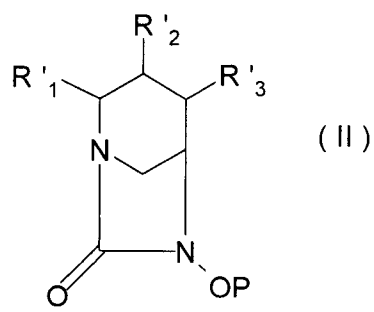
30 - R_1 no es hidrógeno, $-(CH_2)_m-NH_2$, $-(CH_2)_m-NH(C_1-C_6)alc$ o $-(CH_2)_m-N(C_1-C_6)alc_2$ mientras que R_4 es hidrógeno, $-(C_1-C_6)alc$, $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-NH_2$, $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-NH(C_1-C_6)alc$ o $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-N(C_1-C_6)alc_2$ y R_5 es un grupo OSO_3H , o cuando R_4 tiene todos los valores de R'' anteriormente mencionados, salvo de heterociclo tal como se define anteriormente,

35 - y n, o, p y q no pueden ser todos iguales a 0 salvo cuando R'' es hidrógeno o un grupo $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)alc$, $CON(C_1-C_6)alc_2$, o un heterociclo;

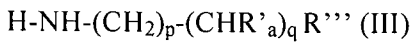
en forma libre y en forma de zwitteriones y de sales con las bases y los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

2. Los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo pirazolilo.
- 5 3. Los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque R_1 representa un radical $-(CH_2)_m-NH_2$, m es igual a 1.
4. Los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque R_1 representa un radical $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$, m es igual a 1.
5. Los compuestos de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
 - 10 caracterizados porque R_4 representa una cadena de fórmula $-(A)_n-(NH)_o-(CH_2)_p-(CHR')_q R''$ tal como se define en la reivindicación 1.
 6. Los compuestos de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque R_4 representa una cadena de fórmula $-C(O)-NH-(CH_2)_p-(CHR')_q R''$ en la que R' , R'' , p y q son tal como se definen en la reivindicación 1.
 - 15 7. Los compuestos de fórmula general (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical $(C_1-C_6)alc$ y R_1 representa un radical $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$ o $-(CH_2)_m-NH-CH=NH$, en el que m es igual a 1.
 8. Cualquiera de los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, con los
 - 20 siguientes nombres:
 - trans 8-(aminometil)-2-(2-amino-etil-carbamoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxy)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(aminometil)-2-(4-piperazina-1-carbonil)-4,8-dihydro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepian-6(5H)-ona,
 - 25 - trans 8-(aminometil)-4,8-dihidro-2-(2-dimetilamino-etil-carbamoil)-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(aminometil)-2-(3-amino-propil-carbamoil)-4,8-dihydro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(aminometil)-2-(carbamoilmetil-carbamoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-
 - 30 7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,

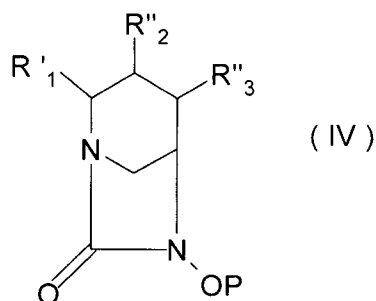
- trans 8-(aminometil)-1-(carbanimidoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(aminometil)-2-(carbanimidoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - 5 - trans 8-(aminometil)-4,8-dihidro-2-(piperidina-4-carbonil)-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(aminometil)-2-(3-amino-3-carboxilo-propil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(guanidinometil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - 10 - trans 8-(guanidinometil)-4,8-dihidro-1-metil-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(guanidinometil)-2-carbamoil-4,8-dihidro--(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - 15 - trans 8-(aminometil)-4,8-dihidro-1-metil-5-(carboxilo-difluoro-metoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
 - trans 8-(aminometil)-2-amino-carbamoilo-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- en forma libre, de zwitteriones y de sales con las bases y los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, y en sus formas isómeras o diastereoisómeras posibles, o de mezclas.
9. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), definida en la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II):



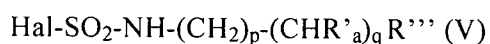
en la que R'1 representa un radical R1 en el que, llegado el caso, la o las funciones amino presentes están protegidas, R'2 y R'3 forman juntos un heterociclo de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno y P representa un grupo protector del radical hidroxilo, en presencia de una base, por medio del difosgeno y luego de una amina de fórmula (III):



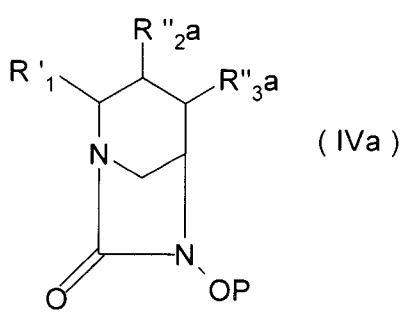
en la que R'_a y R''' representan respectivamente R' y R'' en las que, llegado el caso, las funciones reactivas carboxilo y amino están protegidas, y p y q son los definidos en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula (IV):



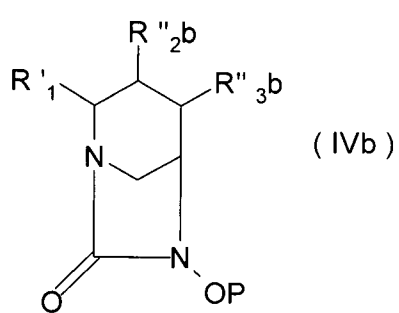
- en la que R'_1 y P son los definidos anteriormente y R''_2 y R''_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula $-C(O)-NH-(CH_2)_p-(CHR'_a)_q R'''$ en la que R'_a , R''' , p y q son los definidos anteriormente, luego desprotege al radical hidroxilo y somete al compuesto obtenido a una reacción de sulfatación por acción SO_3 complejo, o a la acción de un reactivo de fórmula $Hal-CHF-CO_2alc$ o de fórmula $Hal-CF_2-CO_2alc$, en la que Hal representa un átomo de halógeno que no es flúor y alc representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, en presencia de una base, luego a una hidrólisis del éster de alcohilo obtenido, luego, llegado el caso, somete al compuesto obtenido a una o varias de las siguientes reacciones, en un orden apropiado:
- 15 - desprotección de la o las funciones amino y, llegado el caso, carboxilo, presentes,
 - salificación,
 - intercambio de iones,
 - desdoblamiento o separación de diastereoisómeros.
10. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), definida en la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) definida en la reivindicación 9, por medio de una base y luego de un reactivo de fórmula (V):



- 25 en la que Hal representa un átomo de halógeno y R'_a , R''' , p y q son los definidos en la reivindicación 9, para obtener un compuesto de fórmula (IVa):



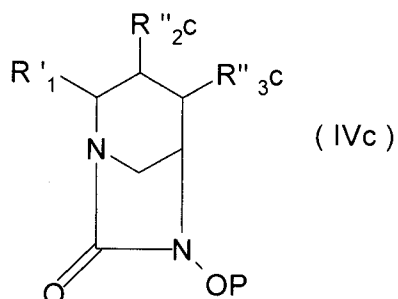
- en la que R'_1 y P son los definidos en la reivindicación 8 y R''_{2a} y R''_{3a} forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_2)_p-(\text{CHR}'_a)_q R'''$ en la que R'_a , R''' , p y q son los definidos anteriormente, luego desprotege al radical hidroxilo y continúa la síntesis como se describió en la reivindicación 9.
- 10 11. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), definida en la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) definida en la reivindicación 9, llegado el caso, en presencia de una base, con un reactivo de fórmula (V):
- $$B-\text{C}(\text{O})-(\text{NH})_o-(\text{CH}_2)_p-(\text{CHR}'_a)_q R''' \quad (\text{VI})$$
- en la que B representa un radical OH o un átomo de halógeno y R'_a , R''' , o , p y q son los
- 15 definidos en la reivindicación 9 para obtener un compuesto de fórmula (IVb):



- en la que R'_1 y P son los definidos anteriormente y R''_{2b} y R''_{3b} forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula $-\text{C}(\text{O})-(\text{NH})_o-(\text{CH}_2)_p-(\text{CHR}'_a)_q R'''$ en la que R'_a , R''' , o , p y q son los definidos en la reivindicación 9
- 20 12. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), definida en la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) definida en la reivindicación 9, en presencia de una base, con un reactivo de fórmula (VII):

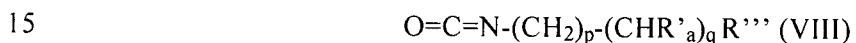


en la que P' representa un grupo protector de la función amina, para obtener un compuesto
5 de fórmula (IVc):

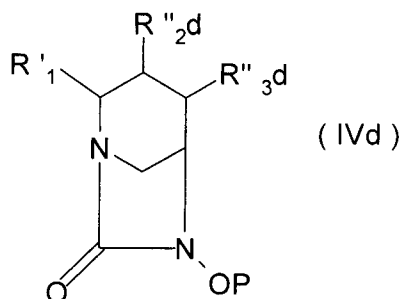


en la que R'1 y P son los definidos en la reivindicación 9 y R''2c y R''3c forman juntos un
heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos
de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula -C(=NH)-
NHP' en la que P' es tal como se define anteriormente, luego se continúa la síntesis como se
10 describió en la reivindicación 9.

13. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), definida en la
reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) definida en la
reivindicación 9, con un reactivo de fórmula (VIII):



en la que R'a, R''', p y q son los definidos en la reivindicación 9, para obtener un
compuesto de fórmula (IVd)

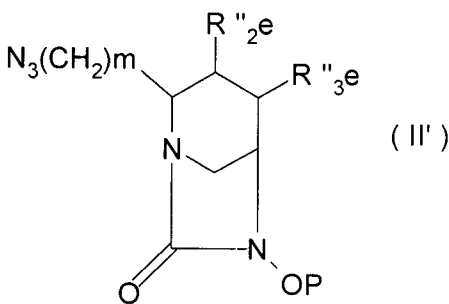


20

en la que R'1 y P son los definidos en la reivindicación 9 y R''2d y R''3d forman juntos un
heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos

de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula $-(CO)-NH-(CH_2)_p-(CHR'_a)_q R'''$ en la que R'_a , R''' , p y q son los definidos anteriormente, luego continúa la síntesis como se describe en la reivindicación 9.

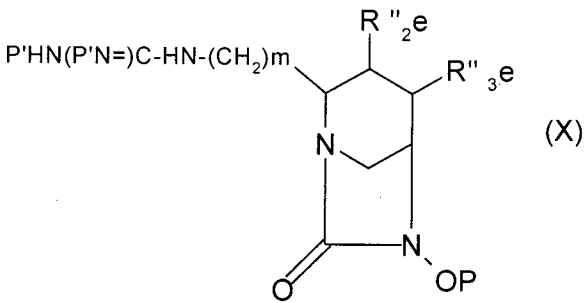
14. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), definida en la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II):



en la que R''_{2e} y R''_{3e} forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno eventualmente sustituido por un radical $(C_1-C_6)alc$ m es el definido en la reivindicación 1 y P es el definido en la reivindicación 9, por un reactivo de fórmula (IX):



en la que P' se definió en la reivindicación 9, para obtener un compuesto de fórmula (X):



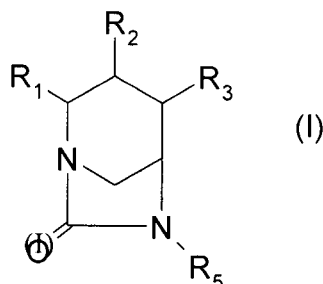
15 en la que R''_{2e} , R''_{3e} , m , P y P' son los definidos anteriormente, luego se continúa la síntesis como se describió en la reivindicación 9.

15. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), definida en la reivindicación 1, en la que R_4 representa un grupo $CO-NH_2$ o $CO-NH(C_1-C_6)alc$, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) definida en la reivindicación 9, con el trimetilsilil isocianato o con un isocianato de fórmula $(C_1-C_6)alc-N=C=O$, para obtener un compuesto correspondiente de fórmula (IV), luego continúa la síntesis como se describe en la reivindicación 9.

16. Los compuestos de fórmulas (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) y (X) definidas en las reivindicaciones 9, 10, 11, 12, 13 y 14.
17. En concepto de medicamentos, los compuestos definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, así como sus sales con los ácidos y las bases farmacéuticamente
5 aceptables.
18. En concepto de medicamentos, los compuestos definidos en la reivindicación 8.
19. Composiciones farmacéuticas cuyo principio activo es al menos un medicamento según una de las reivindicaciones 17 y 18.

RESUMENNUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS

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



en la que:

R_1 representa hidrógeno, $-(CH_2)_m-NH_2$, $-(CH_2)_m-NH(C_1-C_6)alc$, $-(CH_2)_m-N(C_1-C_6)alc_2$, $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$ o $-(CH_2)_m-NH-CH=NH$, m es igual a 1 ó 2;

R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido por R_4 en un átomo de nitrógeno;

R_4 representa hidrógeno, $(C_1-C_6)alc$ o una cadena de fórmula: $-(A)_n-(NH)_o-(CH_2)_p-(CHR')_qR''$;

A representa $C=O$, $C=NH$ o SO_2 ;

R' representa hidrógeno o carboxilo;

R'' representa hidrógeno, NH_2 , $NH(C_1-C_6)alc$, $N(C_1-C_6)alc_2$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)alc$, $CON(C_1-C_6)alc_2$, o un heterociclo saturado con 5 ó 6 vértices que contienen 1 ó 2 nitrógenos y, llegado el caso, un oxígeno o un azufre, fijado a la cadena mediante un nitrógeno o un carbono y eventualmente sustituido por $(C_1-C_6)alc$;

n , o y q representan 0 ó 1 y p representa un entero de 0 a 4; R_5 representa OSO_3H , OCF_2CO_2H o OCF_2CO_2H ;

- R_1 no es hidrógeno, $-(CH_2)_m-NH_2$, $-(CH_2)_m-NH(C_1-C_6)alc$ o $-(CH_2)_m-N(C_1-C_6)alc_2$ mientras que R_4 es hidrógeno, $-(C_1-C_6)alc$, $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-NH_2$, $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-NH(C_1-C_6)alc$ o $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-N(C_1-C_6)alc_2$ y R_5 es un grupo OSO_3H , o cuando R_4 tiene todos los valores de R'' mencionados anteriormente, con excepción del heterociclo,

- y n , o , p y q no pueden ser todos iguales a 0 salvo cuando R'' es hidrógeno o $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)alc$, $CON(C_1-C_6)alc_2$, o un heterociclo; en forma libre y en forma de zwitteriones y de sales con las bases y los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, su preparación y su utilización 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/IPEA/416	
Demande internationale No. PCT/IB2009/006403	Date du dépôt international (jour/mois/année) 29.07.2009	Date de priorité (jour/mois/année) 10.10.2008
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB INV. C07D487/18		
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) <u>10</u> 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 2010-08-10	Date d'achèvement du présent rapport 28.01.2011	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Fonctionnaire autorisé Bourghida, E N° de téléphone +31 70 340-9517 

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

Demande internationale n°
PCT/IB2009/006403

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**
- | | |
|------|--------------------------------|
| 1-56 | telles qu'initialement déposée |
|------|--------------------------------|
- Revendications, No.**
- | | | |
|------|---------------------------------------|------------|
| 1-19 | déposées sous couvert d'une lettre du | 30-09-2010 |
|------|---------------------------------------|------------|
- ☐ 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/IB2009/006403

**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>1-19</u>
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	<u>1-19</u>
	Non:	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	<u>1-19</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/IB2009/006403

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1.1 Il est fait référence au document suivant :

D1 WO 2004/052891 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 24 juin 2004
(2004-06-24)cité dans la demande

Article 33(2) PCT:

2.1 D1 décrit le composé antibactérien sel de sodium de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-acétamide (D1: exemple 15 page 61; description page 1).

2.2 Les composés de formula (I) diffèrent de celui de D1 en ce qu' il possèdent une groupe alkylaminé (i.e le groupement R1) en position alpha de l' atome d' azote, tandis que le composé de D1 n' est pas substitué à la dite position.

2.3 En conséquence, les revendications 1-19 sont nouvelles dans le sens de l' Article 33(2) PCT.

Article 33(3) PCT:

3.1 D1 est considéré comme l' art antérieur le plus proche des nouveaux composés de formule (I).

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

Demande internationale n°

PCT/IB2009/006403

3.2 Les composés de formula (I) diffèrent de celui de D1 en ce qu' il possèdent une groupement alkylaminé (i.e le groupement R1) en position alpha de l' atome d' azote, tandis que le composé de D1 n' est pas substitué à la dite position. De plus, les nouveaux composés de formule (I) diffèrent du composé de D1 en ce qu' ils possèdent un groupement R4 qui peut être un hydrogène ou un alkyle tandis que dans D1 le groupe correspondant à R4 est un acétamide.

3.3 Le problème que se propose de résoudre la présente demande peut être considéré comme l' obtention de composés pouvant être utilisé comme agent antibactérien.

3.4 La solution apportée par la présente demande peut être considérée comme inventive dans le sens de l' Article 33(3) PCT, car il n' a aucune indications dans l' art antérieur pour l' homme du métier à la recherche de nouveaux composés antibactériens, d' effectuer les deux variations structurelles mentionnées plus haut et attendre de pouvoir conserver encore une activité antibactérienne.

3.5 En conséquence, les revendications 1-19 sont considérées comme inventive (Article 33(3) PCT).

Article 33(4) PCT:

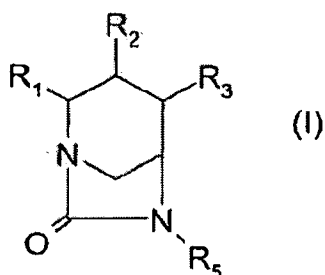
4.1 Les revendications 1-19 sont considérées comme ayant une application industrielle (Article 33(4) PCT).

73

REVENDICATIONS

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

5



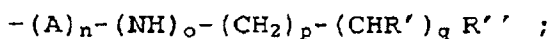
10

dans laquelle :

R_1 représente un radical $-(CH_2)_m-NH_2$,
 $-(CH_2)_m-NH(C_1-C_6)alc$, $-(CH_2)_m-N(C_1-C_6)alc_2$, $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$
 15 ou $-(CH_2)_m-NH-CH=NH$, dans lequel m est égal à 1 ou 2;

R_2 et R_3 forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote, substitué sur un atome d'azote par R_4 ;

R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical $(C_1-C_6)alc$ ou
 20 une chaîne de formule :



A représente un groupe $C=O$, $C=NH$ ou SO_2 ;

R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboxy;

R'' représente un atome d'hydrogène ou un groupe NH_2 , $NH(C_1-C_6)alc$, $N(C_1-C_6)alc_2$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)alc$, $CON(C_1-C_6)alc_2$, ou
 25 un hétérocycle saturé à 5 ou 6 sommets renfermant 1 ou 2 atomes d'azote et, le cas échéant, un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène et le soufre, fixé à la chaîne par un atome d'azote ou par un atome de carbone et éventuellement
 30 substitué par un radical $(C_1-C_6)alc$;

n , o et q représentent 0 ou 1 et p représente un entier de 0 à 4 ;

R_5 représente un groupe OSO_3H ou $OCFCO_2H$ ou OCF_2CO_2H ;

étant entendu que :

35 R_1 est différent de $-(CH_2)_m-NH_2$, $-(CH_2)_m-NH(C_1-C_6)alc$ ou $-(CH_2)_m-N(C_1-C_6)alc_2$

74

- lorsque R_4 est hydrogène, $-(C_1-C_6)alc$, $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-NH_2$, $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-NH(C_1-C_6)alc$ ou $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-N(C_1-C_6)alc_2$ et R_5 est un groupe OSO_3H ,
ou lorsque R_4 a l'ensemble des valeurs de R'' ci-dessus à
5 l'exception d'hétérocycle tel que défini plus haut,
- et n , o , p et q ne peuvent être tous égaux à 0 sauf lorsque R'' est hydrogène ou un groupe $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)alc$, $CON(C_1-C_6)alc_2$ ou un hétérocycle ;
sous forme libre et sous forme de zwitterions et de sels avec
10 les bases et les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.
2. Les composés de formule générale (I) selon la revendication 1, dans lesquels R_2 et R_3 forment ensemble un hétérocycle pyrazolyle.
- 15 3. Les composés de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R_1 représente un radical $-(CH_2)_m-NH_2$, m étant égal à 1.
4. Les composés de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R_1 représente un
20 radical $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$, m étant égal à 1.
5. Les composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R_4 représente une chaîne de formule $-(A)_n-(NH)_o-(CH_2)_p-(CHR')_q R''$ telle que définie à la revendication 1.
- 25 6. Les composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que R_4 représente une chaîne de formule $-C(O)-NH-(CH_2)_p-(CHR')_q R''$ dans laquelle R' , R'' , p et q sont tels que définis à la revendication 1.
- 30 7. Les composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical $(C_1-C_6)alc$ et R_1 représente un radical $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$ ou $-(CH_2)_m-NH-CH=NH$, dans lequel m est égal à 1.
- 35 8. L'un quelconque des composés de formule générale (I) selon la revendication 1, dont les noms suivent:

96

75

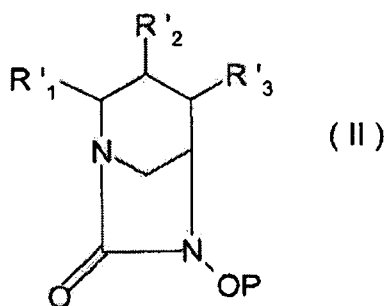
- la trans 8-(aminométhyl)-2-(2-amino-éthyl-carbamoyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépin-6(5H)-one,
- la trans 8-(aminométhyl)-2-(4-pipérazine-1-carbonyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépin-6(5H)-one,
- 5 - la trans 8-(aminométhyl)-4,8-dihydro-2-(2-diméthylamino-éthyl-carbamoyl)-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépin-6(5H)-one,
- 10 - la trans 8-(aminométhyl)-2-(3-amino-propyl-carbamoyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépin-6(5H)-one,
- la trans 8-(aminométhyl)-2-(carbamoylméthyl-carbamoyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépin-6(5H)-one,
- 15 - la trans 8-(aminométhyl)-1-(carbanimidoyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépin-6(5H)-one,
- la trans 8-(aminométhyl)-2-(carbanimidoyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépin-6(5H)-one,
- 20 - la trans 8-(amino-méthyl)-4,8-dihydro-2-(pipéridine-4-carbonyl)-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépin-6(5H)-one,
- 25 - la trans 8-(amino-méthyl)-2-(3-amino-3-carboxy-propyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépin-6(5H)-one,
- la trans 8-(guanidino-méthyl)-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépin-6(5H)-one,
- 30 - la trans 8-(guanidino-méthyl)-4,8-dihydro-1-méthyl-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépin-6(5H)-one,
- la trans 8-(guanidino-méthyl)-2-carbamoyl-4,8-dihydro-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépin-6(5H)-one,
- 35 6(5H)-one,

76

- la trans 8-(amino-méthyl)-4,8-dihydro-1-méthyl-5-(carboxy-difluoro-méthoxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one,

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

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

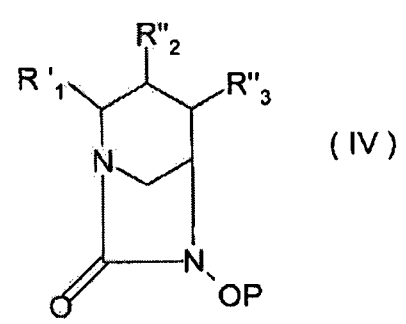


das laquelle R'₁ représente un radical R₁ dans lequel, le cas échéant, la ou les fonctions amino présentes sont protégées, R'₂ et R'₃ forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote et
15 P représente un groupement protecteur du radical hydroxy, en présence d'une base, par le diphosgène, puis par une amine de formule (III) :



20 dans laquelle R'_a et R''' représentent respectivement R' et R'' dans lesquels, le cas échéant, les fonctions réactives carboxy et amino sont protégées, et p et q sont tels que définis à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (IV) :

77



dans laquelle R'_1 et P sont tels que définis plus haut et R''_2 et R''_3 forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote, substitué sur un atome d'azote par une chaîne de formule

5 $-C(O)-NH-(CH_2)_p-(CHR'_a)_q R'''$ dans laquelle R'_a , R''' , p et q sont tels que définis plus haut,

puis déprotège le radical hydroxy et soumet le composé obtenu à une réaction de sulfatation par action de SO_3 complexé, ou à l'action d'un réactif de formule $Hal-CHF-CO_2alc$ ou de formule

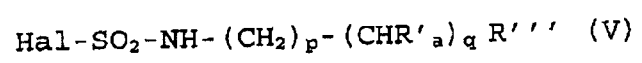
10 $Hal-CF_2-CO_2alc$, dans laquelle Hal représente un atome d'halogène différent du fluor et alc représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, en présence d'une base, puis à une hydrolyse de l'ester d'alcoyle ainsi obtenu,

15 puis, le cas échéant, soumet le composé obtenu à une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre approprié :

- déprotection de la ou des fonctions aminées et, le cas échéant carboxy, présentes,
- salification,
- 20 - échange d'ions,
- dédoublement ou séparation de diastéréoisomères.

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

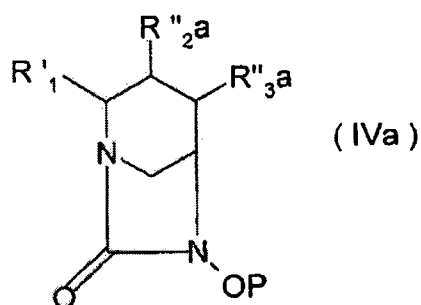
25 revendication 9, par une base, puis par un réactif de formule (V) :



78

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R'_a , R''' , p et q sont tels que définis à la revendication 9, pour obtenir un composé de formule (IVa) :

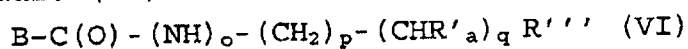
5



dans laquelle R'_1 et P sont tels que définis à la revendication 8 et R'_{2a} et R'_{3a} forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote, substitué sur un atome d'azote par une chaîne de formule $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_2)_p-(\text{CHR}'_a)_q R'''$ dans laquelle R'_a , R''' , p et q sont tels que définis plus haut,

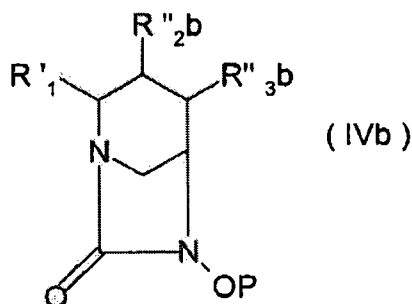
puis déprotège le radical hydroxy et poursuit la synthèse comme décrit à la revendication 9.

11. Procédé de préparation de composés de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (II) telle que définie à la revendication 9, le cas échéant en présence d'une base, par un réactif de formule (VI) :



dans laquelle B représente un radical OH ou un atome d'halogène et R'_a , R''' , o, p et q sont tels que définis à la revendication 9 pour obtenir un composé de formule (IVb) :

79

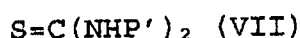


dans laquelle R'_1 et P sont tels que définis plus haut et R''_{2b} et R''_{3b} forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote, substitué sur un atome d'azote par une chaîne de

5 formule $-C(O)-(NH)_o-(CH_2)_p-(CHR'_a)_q R'''$ dans laquelle R'_a , R''' , o , p et q sont tels que définis plus haut, puis poursuit la synthèse comme décrit à la revendication 9

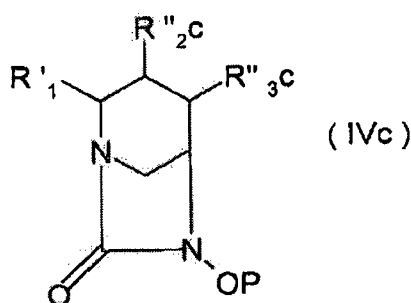
12. Procédé de préparation de composés de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on

10 traite un composé de formule (II) telle que définie à la revendication 9, en présence d'une base, par un réactif de formule (VII) :



15

dans laquelle P' représente un groupement protecteur de la fonction amino, pour obtenir un composé de formule (IVc) :



dans laquelle R'_1 et P sont tels que définis à la revendication 9 et R''_{2c} et R''_{3c} forment ensemble un

20 hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote, substitué sur un atome

80

d'azote par une chaîne de formule $-C(=NH)-NHP'$ dans laquelle P' est tel que défini plus haut,

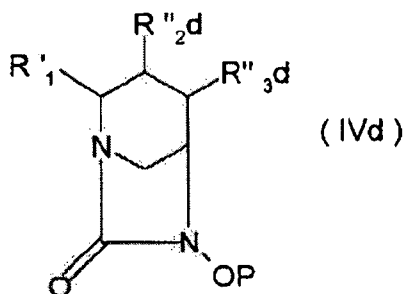
puis poursuit la synthèse comme décrit à la revendication 9.

13. Procédé de préparation de composés de formule (I), telle
5 que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (II) telle que définie à la revendication 9, par un réactif de formule (VIII) :



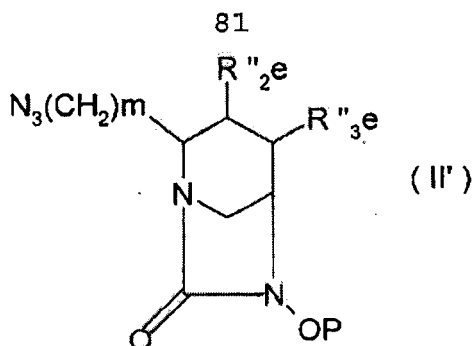
10

dans laquelle R'_a , R''' , p et q sont tels que définis à la revendication 9, pour obtenir un composé de formule (IVd)

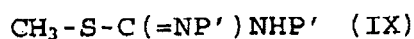


15 dans laquelle R'_1 et P sont tels que définis à la revendication 9 et R''_{2d} et R'''_{3d} forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote, substitué sur un atome d'azote par une chaîne de formule $-(CO)-NH-(CH_2)_p-(CHR'_a)_q R'''$
20 dans laquelle R'_a , R''' , p et q sont tels que définis plus haut, puis poursuit la synthèse comme décrit à la revendication 9.

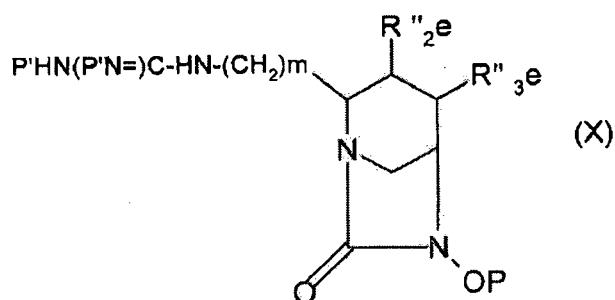
14. Procédé de préparation de composés de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on
25 traite un composé de formule (II') :



dans laquelle R''_{2e} et R''_{3e} forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote éventuellement substitué par un radical (C_1 - C_6)alc m est tel que défini à la revendication 1 et P est tel que défini à la revendication 9, par un réactif de formule (IX) :



10 dans laquelle P' est tel que défini à la revendication 9, pour obtenir un composé de formule (X) :



dans laquelle R''_{2e} , R''_{3e} , m, P et P' sont tels que définis plus haut,

15 puis poursuit la synthèse comme décrit à la revendication 9.

15. Procédé de préparation de composés de formule (I), telle que définie à la revendication 1, dans laquelle R_4 représente un groupe $CO-NH_2$ ou $CO-NH(C_1-C_6)alc$, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (II) telle que définie à la
20 revendication 9, avec le triméthylsilyl isocyanate ou avec un isocyanate de formule $(C_1-C_6)alc-N=C=O$, pour obtenir un

82

composé correspondant de formule (IV), puis poursuit la synthèse comme décrit à la revendication 9.

16. Les composés de formules (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) et (X) telles que définies aux revendications 9, 10, 11, 12, 5 13 et 14.

17. A titre de médicaments, les composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7, ainsi que leurs sels avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

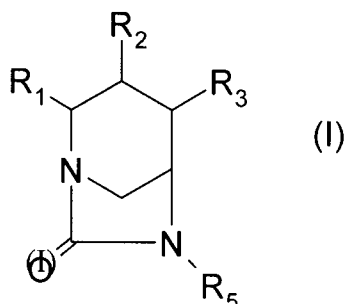
10 18. A titre de médicaments, les composés tels que définis à la revendication 8.

19. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un médicament selon l'une des revendications 17 et 18.

15

REIVINDICACIONES

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



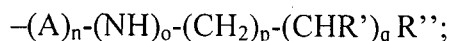
en la que:

R_1 representa un radical $-(CH_2)_m-NH_2$,

$-(CH_2)_m-NH(C_1-C_6)alc$, $-(CH_2)_m-N(C_1-C_6)alc_2$, $-(CH_2)_m-NH-C(NH)NH_2$ o $-(CH_2)_m-NH-CH=NH$, en el que m es igual a 1 ó 2;

R_2 y R_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido por R_4 en un átomo de nitrógeno;

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un radical $(C_1-C_6)alc$ o una cadena de fórmula:



A representa un grupo $C=O$, $C=NH$ o SO_2 ;

R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo;

R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo NH_2 , $NH(C_1-C_6)alc$, $N(C_1-C_6)alc_2$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)alc$, $CON(C_1-C_6)alc_2$, o un heterociclo saturado con 5 ó 6 vértices que contienen 1 ó 2 átomos de nitrógeno y, llegado el caso, otro heteroátomo elegido entre el oxígeno y el azufre, fijado a la cadena mediante un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono y eventualmente sustituido por un radical $(C_1-C_6)alc$;

n , o y q representan 0 ó 1 y p representa un entero de 0 a 4;

R_5 representa un grupo OSO_3H o $OCFHCO_2H$ o OCF_2CO_2H ;

dando por supuesto que:

R_1 no es hidrógeno, $-(CH_2)_m-NH_2$, $-(CH_2)_m-NH(C_1-C_6)alc$ o $-(CH_2)_m-N(C_1-C_6)alc_2$

mientras que R_4 es hidrógeno, $-(C_1-C_6)alc$, $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-NH_2$, $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-NH(C_1-C_6)alc$ o $-(C=O)_n-(CH_2)_{(0-5)}-N(C_1-C_6)alc_2$ y R_5 es un grupo OSO_3H ,

o cuando R_4 tiene todos los valores de R'' anteriormente mencionados, salvo de heterociclo tal como se define anteriormente,

- y n, o, p y q no pueden ser todos iguales a 0 salvo cuando R'' es hidrógeno o un grupo CONH₂, CONH(C₁-C₆)alc, CON(C₁-C₆)alc₂, o un heterociclo; en forma libre y en forma de zwitteriones y de sales con las bases y los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

2. Los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que R₂ y R₃ forman juntos un heterociclo pirazolilo.

3. Los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque R₁ representa un radical -(CH₂)_m-NH₂, m es igual a 1.

4. Los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque R₁ representa un radical -(CH₂)_m-NH-C(NH)NH₂, m es igual a 1.

5. Los compuestos de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque R₄ representa una cadena de fórmula -(A)_n-(NH)_o-(CH₂)_p-(CHR')_q R'' tal como se define en la reivindicación 1.

6. Los compuestos de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque R₄ representa una cadena de fórmula -C(O)-NH-(CH₂)_p-(CHR')_q R'' en la que R', R'', p y q son tal como se definen en la reivindicación 1.

7. Los compuestos de fórmula general (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque R₄ representa un átomo de hidrógeno o un radical (C₁-C₆)alc y R₁ representa un radical -(CH₂)_m-NH-C(NH)NH₂ o -(CH₂)_m-NH-CH=NH, en el que m es igual a 1.

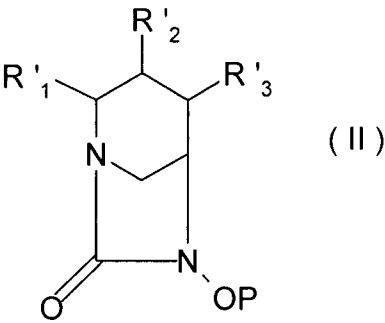
8. Cualquiera de los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, con los siguientes nombres:

- trans 8-(aminometil)-2-(2-amino-etil-carbamoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxy)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-(4-piperazina-1-carbonil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepian-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-4,8-dihidro-2-(2-dimetilamino-etil-carbamoil)-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-(3-amino-propil-carbamoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-(carbamoilmetil-carbamoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,

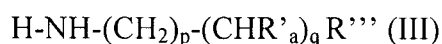
- trans 8-(aminometil)-1-(carbanimidoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-(carbanimidoil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-4,8-dihidro-2-(piperidina-4-carbonil)-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-(3-amino-3-carboxilo-propil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(guanidinometil)-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(guanidinometil)-4,8-dihidro-1-metil-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(guanidinometil)-2-carbamoil-4,8-dihidro--(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-4,8-dihidro-1-metil-5-(carboxilo-difluoro-metoxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,
- trans 8-(aminometil)-2-amino-carbamoilo-4,8-dihidro-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazolo[3,4-e] [1,3] diazepina-6(5H)-ona,

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

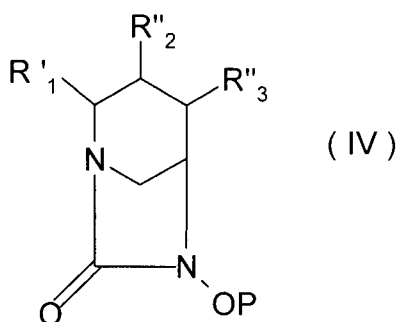
9. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), definida en la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II):



en la que R'1 representa un radical R1 en el que, llegado el caso, la o las funciones amino presentes están protegidas, R'2 y R'3 forman juntos un heterociclo de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno y P representa un grupo protector del radical hidroxilo, en presencia de una base, por medio del difosgeno y luego de una amina de fórmula (III):



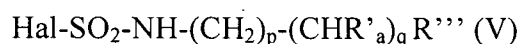
en la que R'_a y R''' representan respectivamente R' y R'' en las que, llegado el caso, las funciones reactivas carboxilo y amino están protegidas, y p y q son los definidos en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula (IV):



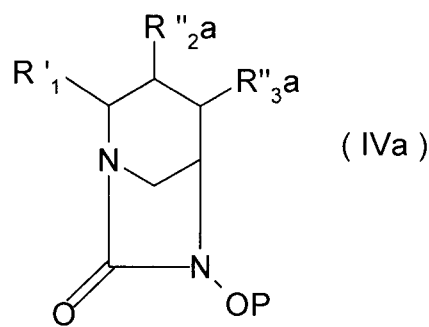
en la que R'_1 y P son los definidos anteriormente y R''_2 y R''_3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-(\text{CHR}'_a)_q\text{R}'''$ en la que R'_a , R''' , p y q son los definidos anteriormente, luego desprotege al radical hidroxilo y somete al compuesto obtenido a una reacción de sulfatación por acción SO_3 complejo, o a la acción de un reactivo de fórmula $\text{Hal}-\text{CHF}-\text{CO}_2\text{alc}$ o de fórmula $\text{Hal}-\text{CF}_2-\text{CO}_2\text{alc}$, en la que Hal representa un átomo de halógeno que no es flúor y alc representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, en presencia de una base, luego a una hidrólisis del éster de alcohilo obtenido, luego, llegado el caso, somete al compuesto obtenido a una o varias de las siguientes reacciones, en un orden apropiado:

- desprotección de la o las funciones amino y, llegado el caso, carboxilo, presentes,
- salificación,
- intercambio de iones,
- desdoblamiento o separación de diastereoisómeros.

10. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), definida en la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) definida en la reivindicación 9, por medio de una base y luego de un reactivo de fórmula (V):

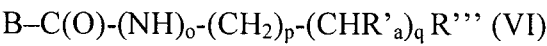


en la que Hal representa un átomo de halógeno y R_a, R^{'''}, p y q son los definidos en la reivindicación 9, para obtener un compuesto de fórmula (IVa):

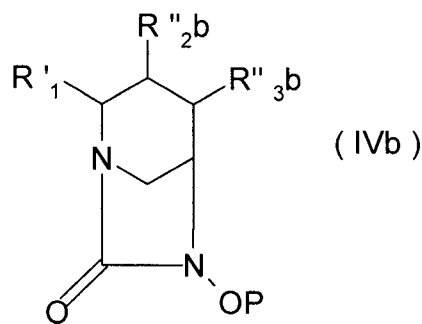


en la que R₁ y P son los definidos en la reivindicación 8 y R_{2a} y R_{3a} forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula -SO₂-NH-CH₂)_p-(CHR_a)_qR^{'''} en la que R_a, R^{'''}, p y q son los definidos anteriormente, luego desprotege al radical hidroxilo y continúa la síntesis como se describió en la reivindicación 9.

11. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), definida en la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) definida en la reivindicación 9, llegado el caso, en presencia de una base, con un reactivo de fórmula (V):



en la que B representa un radical OH o un átomo de halógeno y R_a, R^{'''}, o, p y q son los definidos en la reivindicación 9 para obtener un compuesto de fórmula (IVb):



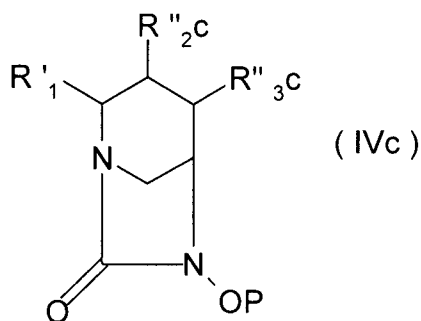
en la que R₁ y P son los definidos anteriormente y R_{2b} y R_{3b} forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos

de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula $-C(O)-(NH)_o-(CH_2)_p-(CHR'_a)_q R'''$ en la que R'_a , R''' , o, p y q son los definidos en la reivindicación 9

12. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), definida en la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) definida en la reivindicación 9, en presencia de una base, con un reactivo de fórmula (VII):

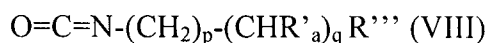


en la que P' representa un grupo protector de la función amina, para obtener un compuesto de fórmula (IVc):

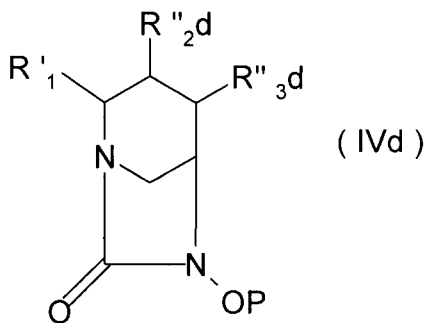


en la que R'_1 y P son los definidos en la reivindicación 9 y R''_{2c} y R''_{3c} forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula $-C(=NH)-NHP'$ en la que P' es tal como se define anteriormente, luego se continúa la síntesis como se describió en la reivindicación 9.

13. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), definida en la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) definida en la reivindicación 9, con un reactivo de fórmula (VIII):

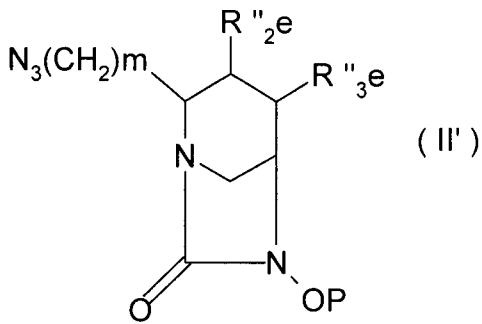


en la que R'_a , R''' , p y q son los definidos en la reivindicación 9, para obtener un compuesto de fórmula (IVd)

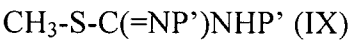


en la que R₁['] y P son los definidos en la reivindicación 9 y R₂^{''d} y R₃^{''d} forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido en un átomo de nitrógeno por una cadena de fórmula -(CO)-NH-(CH₂)_p-(CHR'_a)_q R^{'''} en la que R'_a, R^{'''}, p y q son los definidos anteriormente, luego continúa la síntesis como se describe en la reivindicación 9.

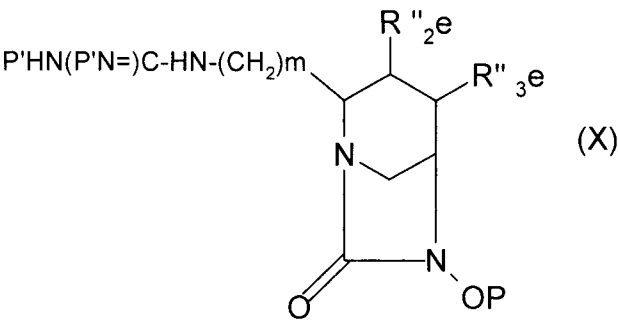
14. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), definida en la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II):



en la que R₂^{''e} y R₃^{''e} forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno eventualmente sustituido por un radical (C₁-C₆)alc m es el definido en la reivindicación 1 y P es el definido en la reivindicación 9, por un reactivo de fórmula (IX):



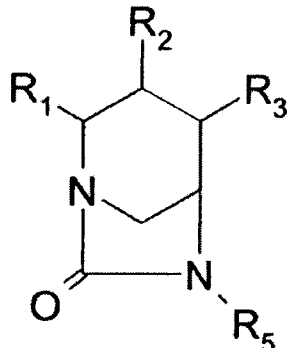
en la que P' se definió en la reivindicación 9, para obtener un compuesto de fórmula (X):



- en la que R''_{2e}, R''_{3e}, m, P y P' son los definidos anteriormente, luego se continúa la síntesis como se describió en la reivindicación 9.
15. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), definida en la reivindicación 1, en la que R₄ representa un grupo CO-NH₂ o CO-NH(C₁-C₆)alc, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula (II) definida en la reivindicación 9, con el trimetilsilil isocianato o con un isocianato de fórmula (C₁-C₆)alc-N=C=O, para obtener un compuesto correspondiente de fórmula (IV), luego continúa la síntesis como se describe en la reivindicación 9.
16. Los compuestos de fórmulas (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) y (X) definidas en las reivindicaciones 9, 10, 11, 12, 13 y 14.
17. En concepto de medicamentos, los compuestos definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, así como sus sales con los ácidos y las bases farmacéuticamente aceptables.
18. En concepto de medicamentos, los compuestos definidos en la reivindicación 8.
19. Composiciones farmacéuticas cuyo principio activo es al menos un medicamento según una de las reivindicaciones 17 y 18.

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

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: C07D 487/18, A61K 31/437, A61P 31/04.
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) NOVEXEL
(30) Prioridad	(72) Interventor (es) LEDOUSSAL, Benoît. GOURDEL, Marie-Edith. RENAUD, Emilie. PIERRES, Camille. KEBSI, Adel.
(31) No. Prioridad 0805602	(74) Apoderado (s) MAURICIO PATIÑO BONNET
(32) Fecha 10.10.2008	
(33) Pais FR	
(54) Título: NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS. PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS COMO MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional 10.05.11	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 29.07.2009 No. de solicitud PCT/IB2009/006403	Fecha Fecha (dd/mm/aa) 15.04.2010 No. Publicación WO 2010/041108

Resumen reivindicación (es): La invención se refiere a compuestos heterocíclicos nitrogenados de fórmula (I):  (I) en la que: R1 representa hidrógeno, -(CH2)m-NH2, -(CH2)m-NH(C1-C6)alc, -(CH2)m-N(C1-C6)alc2, -(CH2)m-NH-C(NH)NH2 o -(CH2)m-NH-CH=NH, m es igual a 1 ó 2; R2 y R3 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático con 5 vértices que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, sustituido por R4 en un átomo de nitrógeno; R4 representa hidrógeno, (C1-C6)alc o una cadena de fórmula: -(A)n-(NH)o-(CH2)p-(CHR')q R''; A representa C=O, C=NH o SO2;	R' representa hidrógeno o carboxilo; R'' representa hidrógeno, NH2, NH(C1-C6)alc, N(C1-C6)alc2, CONH2, CONH(C1-C6)alc, CON(C1-C6)alc2, o un heterociclo saturado con 5 ó 6 vértices que contienen 1 ó 2 nitrógenos y, llegado el caso, un oxígeno o un azufre, fijado a la cadena mediante un nitrógeno o un carbono y eventualmente sustituido por (C1-C6)alc; n, o y q representan 0 ó 1 y p representa un entero de 0 a 4; R5 representa OSO3H, OCFCO2H o OCF2CO2H; - R1 no es hidrógeno, -(CH2)m-NH2, -(CH2)m-NH(C1-C6)alc o -(CH2)m-N(C1-C6)alc2 mientras que R4 es hidrógeno, -(C1-C6)alc, -(C=O)n-(CH2)(0-5)-NH2, -(C=O)n-(CH2)(0-5)-NH(C1-C6)alc o -(C=O)n-(CH2)(0-5)-N(C1-C6)alc2 y R5 es un grupo OSO3H, o cuando R4 tiene todos los valores de R'' mencionados anteriormente, con excepción del heterociclo, - y n, o, p y q no pueden ser todos iguales a 0 salvo cuando R'' es hidrógeno o CONH2, CONH(C1-C6)alc, CON(C1-C6)alc2, o un heterociclo; en forma libre y en forma de zwitteriones y de sales con las bases y los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, su preparación y su utilización como medicamentos antibacterianos.
---	--



No. 11-043787-00000-0000

Fecha: 2011-04-08 16:02:46

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 114

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE ☐ Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

- ☐ 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 043787
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/6403
	Fecha inicio fase nacional	10/05/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	08250

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)

20 MAYO 2011

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