



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-3029

54. TÍTULO Cerulospinas

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 501/00

71. SOLICITANTE Sandoz AG.

DOMICILIO Basilea, Suiza

74. APODERADO Simena Escobar Uribe

22. BOGOTÁ, D. C., _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 85003029 00000000 Folios: 135
Fecha (AMD): 2005-01-17 16:25:43
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANDOZ AG Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: Fax: E-mail	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 182051/61 Fax: 6 181889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452 T.P.68.228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXO Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/007603 Fecha 14 de julio de 2003
Publicación Internacional No. WO 2004/007505 A1 Fecha 22 de enero de 2004

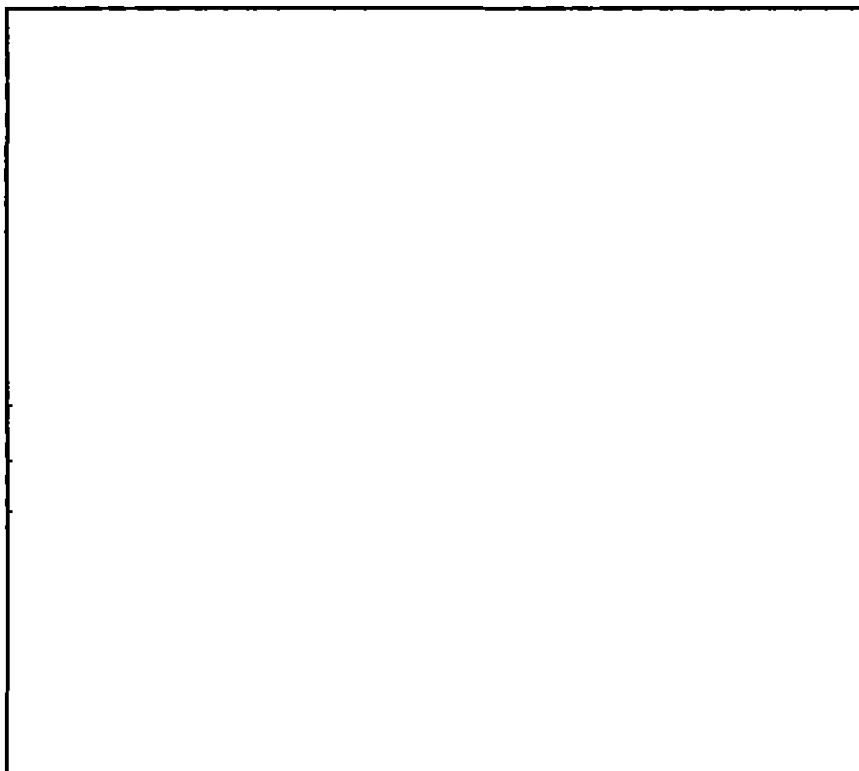
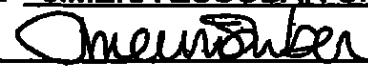
6 TITULO (54) CEFALOSPORINAS.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 501/00

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen REINO UNIDO REINO UNIDO REINO UNIDO REINO UNIDO REINO UNIDO REINO UNIDO	(32) Fecha 15 de julio de 2002 24 de septiembre de 2002 15 de octubre de 2002 15 de octubre de 2002 15 de octubre de 2002 15 de octubre de 2002	(31) Número de Solicitud 0216418.4 0222177.8 0223976.2 0223975.4 0223974.7 0223977.0
---	---	---	--

9 Comprobante de pago No. 04 - 99.525 // 05 - 513 Fecha 27/12/04 // 4/01/05

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12
- ☐ De ser el caso Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros "Opinión escrita", "Notificación de la inscripción de un cambio"

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA 

C C 39 779 452 de Usaquén T P 68 228

2773/PCT

21

2273

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA 04 - 99,325
FECHA DICIEMBRE 27 DE 2004

Radicacion 85803029 00000000 Folios 135
Fecha (AMD) 2005-01-17 16:25:43
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
ESCODAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35848931	27/12/2004	2,160,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30003-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	422,000 00
		TOTAL ,	422,000 00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

27-73 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 513
FECHA : ENERO 4 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05003029 00000000 Folios: 135
Fecha (AMD): 2005-01-17 16:25:43
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33848353	03/01/2005	9,441,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	21,000.00
		TOTAL :	21,000.00

SON: VEINTIUNO MIL PEBOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA

ANEXOS**INVENTORES****1.)****ASCHER, Gerd****(Daxerfeld 3, A-6250 Kundl, Austria);****2.)****HEILMAYER, Werner****(Payergasse 4, A-2340 Mödling, Austria);****3.)****SCHRANZ, Michael****(Burghardtgassee 7/18, A-1200 Wien, Austria);****4.)****WIESER, Josef****(Siegfeld 92, A-6403 Polling, Austria).**

5

Solicito expresamente a nombre de **SANDOZ AG.**,
sociedad constituida de conformidad con las leyes de
Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056
Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la
invención titulada "**CEFALOSPORINAS**".

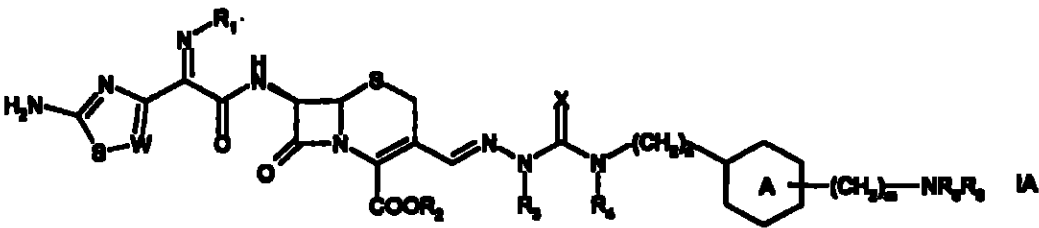
Clase: C07D 501/00


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

RESUMEN

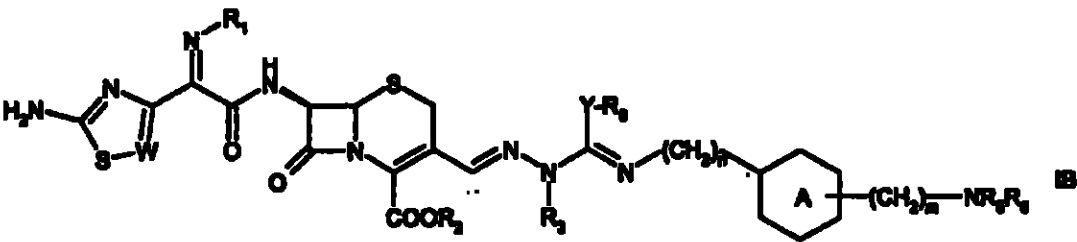
Un compuesto de la fórmula:

5



o de la fórmula:

10



15

en donde los sustituyentes tienen diferentes significados, es útil como un producto farmacéutico.

* * * * *

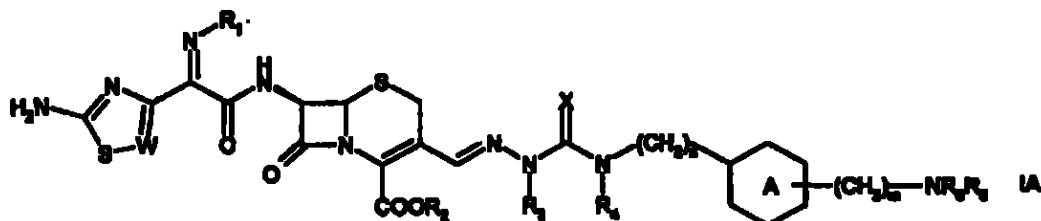
20

25

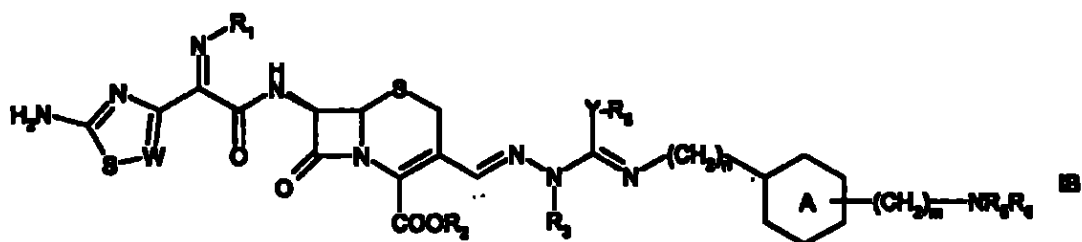
CEFALOSPORINAS

La presente invención se refiere a cefalosporinas.

En un aspecto, la presente invención proporciona un
5 compuesto de la fórmula:



10 o de la fórmula:



15 en donde:

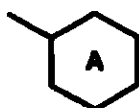
W es CH ó N,

R₁ es hidroxilo, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxicarbonil-alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), ó alcoxilo (de
20 1 a 6 átomos de carbono)-carbonil-alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono),

R₂ es hidrógeno o una fracción de éster,

R₃ es hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquenilo (de 2 a 6 átomos de carbono), ó
25 cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono),

R_4 es hidrógeno o alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono),



es ciclohexilo o fenilo,

5 R_5 y R_6 , independientemente uno del otro, son hidrógeno; alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); alquenilo (de 2 a 6 átomos de carbono); arilo (de 6 a 18 átomos de carbono)-carbonilo; alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo; ariloxilo (de 6 a 18 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 4
10 átomos de carbono)-carbonilo; alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonil-arilo (de 6 a 18 átomos de carbono)-carbonilo; heterociclíl-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, en donde heterociclílo comprende 5 ó 6 miembros del anillo, y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de
15 N, O, ó S; alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, o arilo (de 6 a 18 átomos de carbono)-sulfonilo,

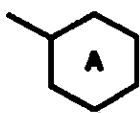
X es NH, O, S, ó N- R_8 , en donde R_8 es alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) o cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono),

20 Y es O ó S, y

n y m, independientemente uno del otro, son 0 ó 1.

En un compuesto de la fórmula IA ó IB, de preferencia:

W, R_1 , R_3 , R_4 , n, m, y



son como se definen anteriormente,

R_2 es hidrógeno,

R_5 y R_6 , independientemente uno del otro, son
 5 hidrógeno; alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); alquenilo (de
 2 a 6 átomos de carbono); arilo (de 6 a 18 átomos de carbono)-
 carbonilo; en donde arilo está opcionalmente sustituido por
 alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carboniloxilo;
 ariloxilo (de 6 a 18 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 4
 10 átomos de carbono)-carbonilo; heterociclil-alquilo (de 1 a 6
 átomos de carbono)-carbonilo, en donde heterociclilo
 comprende 5 ó 6 miembros del anillo, y de 1 a 4 heteroátomos
 seleccionados a partir de N, O, ó S; arilo (de 6 a 18 átomos
 de carbono)-sulfonilo, en donde arilo está opcionalmente
 15 sustituido por amino o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-
 carbonil-amino;

X es NH, O, S, ó N- R_8 , en donde R_8 es alquilo (de 1 a
 6 átomos de carbono) o un grupo de la fórmula:



20

en donde R_9 y R_{10} tienen el significado de R_5 y R_6
 definidos anteriormente, e

Y es S.

En un compuesto de la fórmula IA ó IB, de
 25 preferencia $n = 0$ y $m = 0$, ó $n = 1$ y $m = 1$, ó $n = 1$ y $m = 0$.

En un compuesto de la fórmula IA ó IB, cada sustituyente definido individual puede ser un sustituyente preferido, por ejemplo, independientemente unos de otros sustituyentes definidos.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula IA ó IB, en donde:

W es CH ó N,

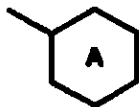
R₁ es hidroxilo, metoxilo, fluorometoxilo, o (hidroxicarbonil) (dimetil)metoxilo,

10 R₂ es hidrógeno,

R₃ es hidrógeno; alquilo(de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo metilo o etilo; alilo o ciclopropilo,

R₄ es hidrógeno o alquilo(de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo metilo,

15



es ciclohexilo, por ejemplo, y el grupo $-(CH_2)_m-NR_5R_6$ está en la posición *orto*, *meta*, ó *para*,

R₅ y R₆, independientemente uno del otro, son:

- hidrógeno;
- 20 - alquilo(de 1 a 3 átomos de carbono), por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, o propilo normal;
- alilo;
- alquilo(de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo, por ejemplo metilcarbonilo;
- 25 - fenilcarbonilo, en donde fenilo está

opcionalmente sustituido por alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carboniloxilo, por ejemplo metilcarboniloxilo;

- feniloximetilcarbonilo;

- fenilsulfonilo, en donde fenilo está
5 sustituido por amino o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-
carbonilamino, por ejemplo metilcarbonilamino; o

- heterociclilo que comprende 5 miembros del
anillo y 1 heteroátomo seleccionado a partir de N, O, ó S,
por ejemplo en donde heterociclilo es un heterociclilo
10 aromático, por ejemplo tiofenilo, tal como tiofenil-alquilo
(de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, por ejemplo tiofenil-
metil-carbonilo;

X es NH, NCH₃, NCH(CH₃)₂, O, S, ó cicloalquilo (de 3
a 8 átomos de carbono) sustituido por amino, tal como
15 ciclohexilo sustituido por amino, por ejemplo en la posición
para,

n es 0, m es 0,

Y es S, y

R₈ es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), por
20 ejemplo metilo.

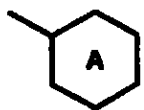
En otro aspecto, la presente invención proporciona
un compuesto de la fórmula IA, en donde:

W es N ó CH,

R₁ es hidroxilo o fluorometoxilo,

25 R₂, R₄, R₅, y R₆ son hidrógeno,

R_3 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo metilo,



es ciclohexilo, por ejemplo, y el grupo
5 $-(CH_2)_m-NR_5R_6$ está en la posición orto, meta, ó para,

X es NH,

n es 1 y m es 1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula IA, en donde:

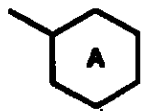
10 W es N,

R_1 es fluorometoxilo,

R_2 , R_4 , R_5 , y R_6 son hidrógeno,

R_3 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo metilo,

15



es fenilo, por ejemplo, y el grupo
 $-(CH_2)_m-NR_5R_6$ está en la posición meta,

X es NH,

n es 1 y m es 0.

20

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula IA, en donde:

W es N ó CH,

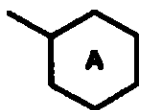
R_1 es hidroxilo o fluorometoxilo,

R_2 , R_4 , R_5 , y R_6 son hidrógeno,

25

R_3 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), por

ejemplo metilo,



es fenilo, por ejemplo, y el grupo $-(CH_2)_m-NR_5R_6$ está en la posición *meta* ó *para*,

5

X es NH,

n es 1 y m es 1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula IA, en donde:

W es N,

10

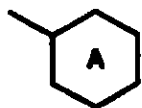
R₁ es fluorometoxilo,

R₂ es hidrógeno o una fracción de éster,

R₃ es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo metilo,

R₄, R₅, y R₆ son hidrógeno,

15



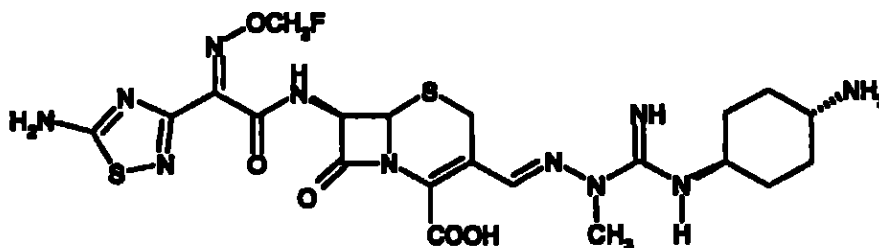
es ciclohexilo, por ejemplo, y el grupo $-(CH_2)_m-NR_5R_6$ está en la posición *para*,

X es NH,

n es 0 y m es 0.

20

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:



25

por ejemplo, en la forma de un clorhidrato.

Una fracción de éster, como se utiliza en la presente, incluye alquilo; por ejemplo alquilo insustituido o alquilo sustituido, por ejemplo por arilo, tal como bencilo, 5 alcoxibencilo, tal como 4-metoxibencilo, alcoxilo, tal como metoximetilo; alquiloxycarboniloxilo; alquilo; alcoxilo, tal como gliciloxilo, fenilgliciloxilo, por ejemplo gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo; heterociclilo, por ejemplo 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilo; indanilo, ftalidilo, alcoxycarboniloxilo, y fracciones de éster que formen, con el grupo 10 COO^- , un éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable, por ejemplo, tal como los grupos éster que se sepa que son hidrolizables en el campo de las cefalosporinas. Por consiguiente, un compuesto de la fórmula I puede estar en la 15 forma de un éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable. Los ésteres fisiológicamente hidrolizables y aceptables, como se utilizan en la presente, significan un éster en donde el grupo COO^- está esterificado y que es hidrolizable bajo condiciones fisiológicas, para dar un ácido que por sí mismo 20 sea fisiológicamente tolerable en las dosificaciones que se vayan a administrar. Por consiguiente, se va a entender que el término define las formas de profármacos regulares. Una fracción de éster puede ser de preferencia un grupo que sea fácilmente hidrolizable bajo condiciones fisiológicas. Estos 25 ésteres se pueden administrar de preferencia oralmente. Se

puede indicar la administración parenteral si el éster por sí mismo es un compuesto activo, o, si se presenta la hidrólisis en la sangre.

Si no se define de otra manera en la presente, arilo incluye arilo (de 6 a 18 átomos de carbono), por ejemplo fenilo. Cualesquiera grupos pueden estar insustituidos o sustituidos una o más veces, por ejemplo por grupos convencionales en la química de la cefalosporina.

Los compuestos proporcionados por la presente invención son designados posteriormente en la presente como "compuestos de (acuerdo con) la presente invención". Un compuesto de la presente invención incluye un compuesto en cualquier forma, por ejemplo en forma libre, en la forma de una sal, en la forma de un solvato, y en la forma de una sal y un solvato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención en la forma de una sal.

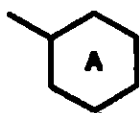
Estas sales incluyen, de preferencia, sales farmacéuticamente aceptables, aunque se incluyen sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo para propósitos de preparación / aislamiento / purificación.

Una sal de un compuesto de la presente invención incluye sales de metales, sales de adición de ácido, sales de amina, y sales internas, y sales cuaternarias, donde sea posible. Las sales de metales incluyen, por ejemplo, sales

alcalinas o alcalinotérreas, de preferencia sales de sodio o de potasio; las sales de adición de ácido incluyen las sales de un compuesto de la fórmula I con un ácido, por ejemplo ácido hidrogen-fumárico, ácido fumárico, ácido naftalin-1,5-sulfónico, ácido clorhídrico, ácido deuteroclorico; de preferencia ácido clorhídrico.

Las sales de amina incluyen, por ejemplo, sales de trialquilamina, procaína, dibencilamina, y bencilamina, por ejemplo el grupo amina unido al anillo de la fórmula:

10



en un compuesto de la fórmula IA ó IB, puede estar positivamente cargado, por ejemplo en la forma de un grupo NH_3^+ , NH_2R_5^+ , NH_2R_6^+ , ó $\text{NR}_5\text{R}_6\text{R}_7^+$, en donde R_5 y R_6 son como se definen anteriormente, con la excepción de hidrógeno, de preferencia R_5 y R_6 son alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono); y R_7 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo metilo, más preferiblemente R_5 , R_6 , y R_7 son metilo; con un contra-ion negativamente cargado, por ejemplo seleccionado a partir de los contra-iones convencionales, tales como hidroxilo, halógeno, por ejemplo cloruro. Un compuesto de la presente invención en la forma de una sal incluye un compuesto de la presente invención en la forma de:

20

25

- una sal con un ácido,
- una sal con una amina,
- una sal de metal,

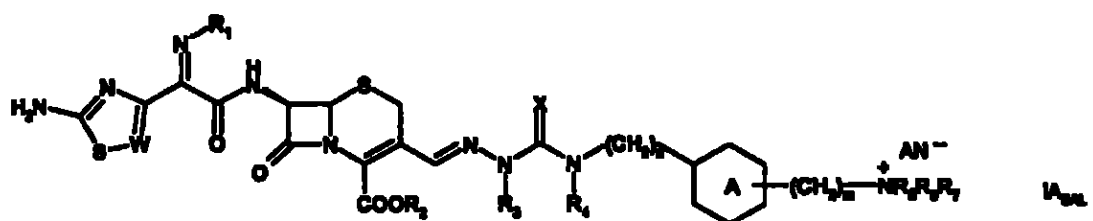
- una sal con más de un ácido, por ejemplo en la forma de un clorhidrato, y adicionalmente en la forma de un yodhidrato, y

- una sal con un ácido y adicionalmente en la forma de una sal de amina, por ejemplo una sal de tri-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amonio, tal como una sal de trimetilamonio y adicionalmente un clorhidrato,

de preferencia, una sal con uno o dos ácidos, una sal con una amina, o una sal con una amina y adicionalmente con un ácido.

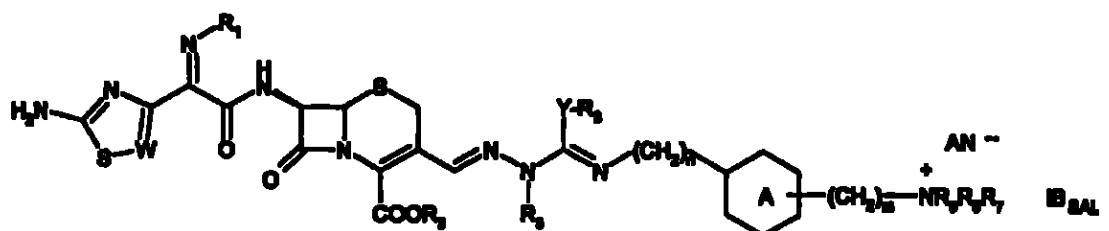
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención en la forma de una sal, el cual es un compuesto de la fórmula I_{SAL}, incluyendo un compuesto de la fórmula:

15



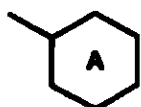
20

o de la fórmula:



25

en donde:



, W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, X, Y, m, y n, son como se definen anteriormente,

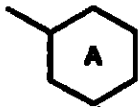
R₇ es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo metilo, y

AN⁻ es un contra-ion negativamente cargado, por ejemplo seleccionado a partir de contra-iones convencionales, tales como hidroxilo, haluro, por ejemplo cloruro.

De preferencia, un compuesto de la fórmula I_{SAL}, es un compuesto de la fórmula IA_{SAL}.

En un compuesto de la fórmula I_{SAL}, por ejemplo un compuesto de la fórmula IA_{SAL}, de preferencia:

- W es N,
- R₁ es halo-alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), por ejemplo -OCH₂F,
- R₂ y R₄ son hidrógeno,
- R₃ es hidrógeno o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo metilo,

-  es ciclohexilo,

- R₅, R₆, y R₇, independientemente uno del otro, son alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo metilo,
- X es NH o N-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

- n y m son 0, y

- AN^- es haluro, por ejemplo cloruro.

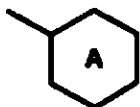
Un compuesto de la presente invención en forma libre, se puede convertir en un compuesto correspondiente en la forma de una sal; y viceversa.

5 Un compuesto de la presente invención puede existir en la forma de isómeros y mezclas de los mismos; por ejemplo isómeros ópticos, diaestereoisómeros, conformadores cis / trans, isómeros geométricos. Un compuesto de la presente invención, por ejemplo, puede contener átomos de carbono
10 asimétricos y, por lo tanto, puede existir en la forma de enantiómeros o diaestereoisómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo racematos. Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S), ó (R,S), de preferencia en la configuración (R) ó (S).

15 Por ejemplo, el grupo R_1 unido al grupo imino en un compuesto de la fórmula I, puede estar en la configuración *sin* (Z) ó *anti* (E), y de preferencia está en la configuración *sin*.

Por ejemplo, si

20

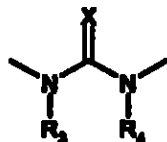


es ciclohexilo, los grupos $-NR_4-$ y $(CH_2)_m-$ NR_5R_6- unidos a él, pueden estar en la configuración *cis* o en la configuración *trans*.

25 Las mezclas isoméricas se pueden separar según sea apropiado, por ejemplo de acuerdo con, por ejemplo de una

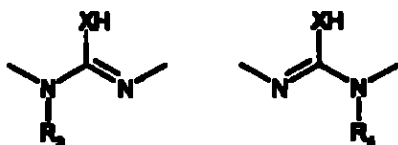
manera análoga a, un método convencional, para obtener isómeros puros. La presente invención incluye un compuesto de la presente invención en cualquier forma isomérica y en cualquier mezcla isomérica.

5 La presente invención también incluye tautómeros de un compuesto de la fórmula I, en donde puedan existir tautómeros. Por ejemplo, el grupo:



10

en un compuesto de la fórmula IA, en donde R₃ y/o R₄ es/son hidrógeno, está en un equilibrio químico con uno de los siguientes grupos, dependiendo del significado de R₃ y R₄:



15

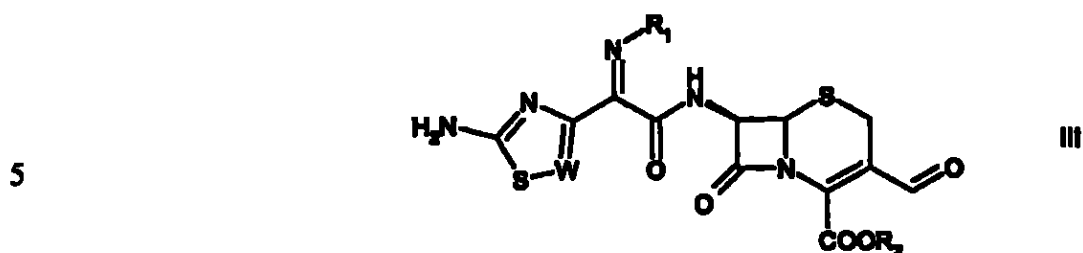
La presente invención incluye un compuesto de la presente invención en cualquier forma tautomérica.

Cualquier compuesto mencionado en la presente, por ejemplo un compuesto de la presente invención, se puede preparar según sea apropiado, por ejemplo de acuerdo con, tal como de una manera análoga a, un método convencional, o como se da a conocer en la presente.

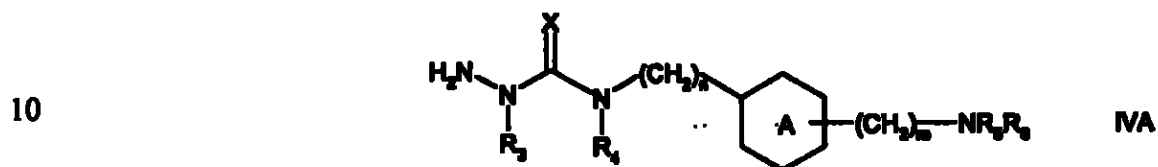
En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula

25

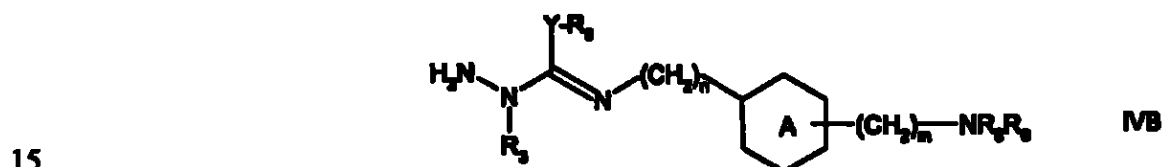
IA ó IB, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



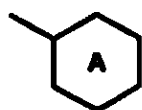
en donde R_1 , R_2 , y W son como se definen anteriormente, con un compuesto de la fórmula:



ó



en donde:



20 , X , Y , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , n , y m , son como se definen anteriormente, y aislar un compuesto de la fórmula IA ó IB obtenido a partir de la mezcla de reacción.

25 En un intermediario de la fórmula III o de la fórmula IVA ó IVB (materiales de partida), los grupos funcionales, si están presentes, pueden estar opcionalmente en forma protegida o en la forma de una sal, si está presente un grupo formador de sal. Los grupos protectores,

opcionalmente presentes, se pueden remover en una etapa apropiada, por ejemplo de acuerdo con, por ejemplo de una manera análoga a, un método convencional.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un intermediario en la producción de un compuesto de la fórmula IA ó IB, cuyo intermediario es un compuesto de la fórmula IVA ó IVB como se define anteriormente.

10 Los compuestos de la fórmula IVA ó IVB se designan en la presente como "Intermediarios de (acuerdo con) la presente invención". Los intermediarios de la presente invención, por ejemplo tal como se especifican y se obtienen de acuerdo con los Ejemplos (Ejemplos A a N), son útiles en la producción de los compuestos de las fórmulas IA y IB. Los intermediarios de la fórmula IVA ó IVB incluyen a los
15 intermediarios en forma de base libre, por ejemplo, y en la forma de una sal, y/u opcionalmente en la forma de un solvente, o en la forma de una sal y un solvente, de preferencia en la forma de una sal.

20 Un compuesto de la fórmula IA ó IB así obtenido, se puede convertir en otro compuesto de la fórmula IA ó IB, respectivamente, por ejemplo un compuesto de la fórmula IA ó IB en donde R_2 es hidrógeno, se puede convertir en un compuesto de la fórmula IA ó IB en donde R_2 sea una fracción de éster, por ejemplo, o un compuesto de la fórmula IA ó IB
25 obtenido en forma libre, se puede convertir en una sal de un

compuesto de la fórmula IA ó IB, y viceversa. Un compuesto de la fórmula IA ó IB se puede aislar a partir de la mezcla de reacción según sea apropiado, por ejemplo de una manera análoga a un método convencional.

5 La reacción anterior es una reacción de condensación de nucleófilos que contienen N con un carbonilo, y se puede llevar a cabo como sea apropiado, por ejemplo de acuerdo con, por ejemplo de una manera análoga a, un método convencional.

10 Los intermediarios (materiales de partida) de la fórmula III y de la fórmula IVA ó IVB, son conocidos o se pueden preparar según sea apropiado, por ejemplo de una manera análoga a, un método convencional, o como se especifica.

15 Cualquier compuesto descrito en la presente, por ejemplo un compuesto de la presente invención, y los intermediarios de las fórmulas III, IVA, y IVB, se pueden preparar como sea apropiado, por ejemplo de acuerdo con, por ejemplo de una manera análoga a, un método convencional, por
20 ejemplo, o como se especifica en la presente.

 Los compuestos de la presente invención, por ejemplo incluyendo un compuesto de la fórmula IA ó IB, exhiben actividad farmacológica, por ejemplo aparte de una baja toxicidad, y por consiguiente, son útiles como productos
25 farmacéuticos. Por ejemplo, los compuestos de la presente

invención exhiben una actividad antimicrobiana, por ejemplo antibacteriana, contra, por ejemplo, bacterias gram-negativas y gram-positivas, por ejemplo bacterias gram-negativas, tales como *Escherichia*, por ejemplo *Escherichia coli*, *Enterobacter*,
5 por ejemplo *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter faecalis*, *Enterococcus*, por ejemplo *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*, por ejemplo *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella edwardsii*, *Streptococcus*, por ejemplo *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*, y *Pseudomonas*, por ejemplo
10 *Pseudomonas aeruginosa*, por ejemplo, y bacterias gram-positivas, tales como *Staphylococcus*, por ejemplo *Staphylococcus aureus*,

- in vitro en la Prueba de Dilución en Ágar de acuerdo con el National Committee for Clinical Laboratory
15 Standards (NCCLS) (Comité Nacional para Estándares de Laboratorios Clínicos) 1993, Documento M7-A3, Volumen 13, Número 25 "Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - Third Edition, Approved Standard", y Documento M11-A3 para bacterias
20 anaeróbicas, en una concentración de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 50 microgramos/mililitro (MIC), por ejemplo, utilizando cepas que incluyen *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213 y ATCC 9144), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Haemophilus influenza* (NTCC 49247 y NCTC 11931),
25 *Escherichia coli* (ATCC 25922 y ATCC 35218), *Klebsiella*

pneumoniae (ATCC 11228); *Klebsiella edwardsii* (ATCC 10896); e

- in vivo en el modelo de septicemia de ratón, de acuerdo con la descripción del método Número 159 A-5 aprobado por las Autoridades de Salud Austriacas (MA 58, Número 2968/95 del 12 de octubre de 1995), por ejemplo, cuando se administran en dosificaciones de aproximadamente 0.05 a 50 miligramos/kilogramo de peso corporal, tales como valores ED₅₀ de aproximadamente 0.1 a 50 miligramos/kilogramo de peso corporal. Por ejemplo, en ese modelo, los ratones se infectan con una ED 95% de *Staphylococcus aureus* (ATCC 4995), *Streptococcus pyogenes* (ATCC 29218), *Escherichia coli*, y se tratan a las 1 y 4 horas después de la infección. Los valores ED₅₀ después de la administración subcutánea con un compuesto de la presente invención, se calculan mediante el análisis Probit de las dosificaciones administradas de los compuestos. La actividad se determina por los números de animales sobrevivientes por grupo de 8 ratones por unidad de dosificación en el día 5 después de la infección. Se obtienen los valores ED₅₀ de los compuestos de la presente invención en el intervalo desde aproximadamente 0.2 hasta 50 miligramos/kilogramo de peso corporal.

Los compuestos de la invención muestran un espectro de actividad global sorprendente. Por ejemplo, se ha determinado que la MIC (microgramos/mililitro) del compuesto del Ejemplo 1 contra, por ejemplo, *Staphylococcus aureus*

(MSSA) es de aproximadamente 0.05 a 0.2; contra *Streptococcus pneumoniae* es de aproximadamente 0.0125; contra *Klebsiella* es de 0.0125 a 0.8. De una manera sorprendente, el compuesto del Ejemplo 1 también muestra actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para utilizarse como un producto farmacéutico, de preferencia como un agente antimicrobiano, tal como un antibiótico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento, por ejemplo una composición farmacéutica, para el tratamiento de enfermedades microbianas, por ejemplo las enfermedades mediadas por bacterias, tales como *Escherichia*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Pseudomonas*.

Para uso farmacéutico, un compuesto de la presente invención incluye uno o más, de preferencia un compuesto de la presente invención, por ejemplo una combinación de dos o más compuestos de la presente invención.

El compuesto del Ejemplo 1 es un compuesto preferido de la presente invención. Por ejemplo, se ha determinado que la MIC (microgramos/mililitro) del compuesto del Ejemplo 1 contra, por ejemplo, *Klebsiella pneumoniae*, es

de aproximadamente 0.0125. Por consiguiente, se indica que para el tratamiento de enfermedades microbianas, por ejemplo enfermedades bacterianas, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos superiores, por ejemplo seres humanos, mediante modos de administración similares en dosificaciones similares que se utilizan convencionalmente con cefotaxim.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de tratamiento de enfermedades microbianas, por ejemplo que son mediadas por bacterias, por ejemplo las enfermedades mediadas por bacterias tales como *Escherichia*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Pseudomonas*, cuyo tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención; por ejemplo en la forma de una composición farmacéutica.

Tratamiento incluye tratamiento y profilaxis.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una sal de adición de ácido o una sal de metal; o en forma libre; opcionalmente en la forma de un solvato. Los compuestos de la presente invención en la forma de una sal, exhiben el mismo orden de actividad que los compuestos de la presente invención en forma libre;

opcionalmente en la forma de un solvato.

Para este tratamiento, la dosificación apropiada, por supuesto, variará dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza química y de los datos farmacocinéticos de un compuesto de la presente invención empleado, del huésped individual, del modo de administración, y de la naturaleza y severidad de las condiciones que se estén tratando. Sin embargo, en general, para obtener resultados satisfactorios en mamíferos superiores, por ejemplo en seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0.1 gramos a aproximadamente 2.0 gramos, de un compuesto de la presente invención; convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar mediante cualquier vía convencional, por ejemplo enteralmente, por ejemplo incluyendo la administración nasal, bucal, rectal, oral; parenteralmente, por ejemplo incluyendo la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea; o tópicamente, por ejemplo incluyendo la administración epicutánea, intranasal, intratraqueal; por ejemplo en la forma de tabletas recubiertas o no recubiertas, cápsulas, soluciones o suspensiones inyectables, por ejemplo en la forma de ampollitas, frascos, en la forma de cremas, geles, pastas, polvo de inhalador, espumas, tinturas, barras

labiales, gotas, rocíos, o en la forma de supositorios.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una sal de adición de ácido, una sal de amina o de metal; o en forma libre; opcionalmente en la forma de un solvato.

Un compuesto de la presente invención se puede utilizar para tratamiento farmacéutico de acuerdo con la presente invención, solo o en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Estos otros agentes incluyen, por ejemplo, otros antibióticos.

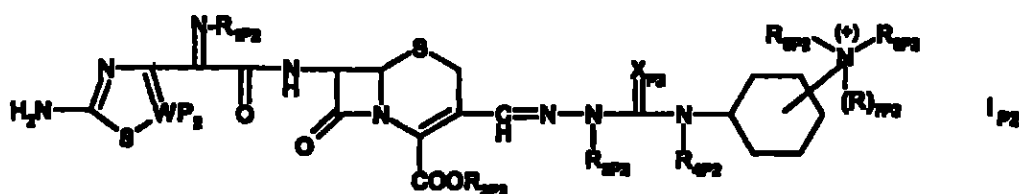
Las combinaciones incluyen combinaciones fijas, en donde dos o más agentes farmacéuticamente activos estén en la misma formulación; estuches, en donde dos o más agentes farmacéuticamente activos en formulaciones separadas se vendan en el mismo paquete, por ejemplo con instrucciones para su co-administración; y combinaciones libres en donde los agentes farmacéuticamente activos se empaquen por separado, pero se dan instrucciones para su administración simultánea o en secuencia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en asociación con cuando menos un excipiente farmacéutico, por ejemplo un vehículo y/o diluyente apropiado, por ejemplo incluyendo rellenos,

aglutinantes, desintegrantes, acondicionadores de flujo, lubricantes, azúcares y edulcorantes, fragancias, conservadores, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH, por ejemplo que comprendan además otro agente farmacéuticamente activo.

Estas composiciones se pueden fabricar de acuerdo con, por ejemplo de una manera análoga a, un método convencional, por ejemplo mediante procesos de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. Las formas de dosificación unitaria pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 2,000 miligramos, tal como de 1 miligramo a aproximadamente 500 miligramos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:



20

en donde:

W_{P2} es CH ó N,

R_{1P2} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxí-carbonil-alcoxilo (de 1 a 6 átomos de

25

carbono), ó alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonil-alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono),

R_{2F2} es hidrógeno o una fracción de éster,

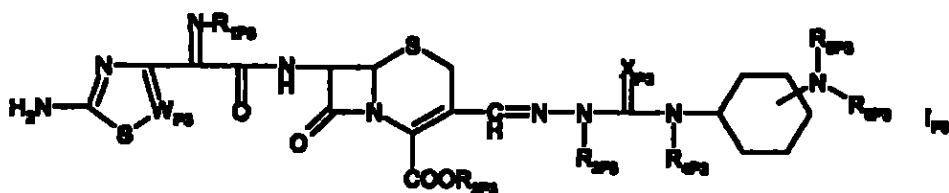
R_{3F2} es hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alilo, ó cicloalquilo (de 1 a 6 átomos de carbono),

R_{4F2} es hidrógeno o metilo,

R_{5F2} , R_{6F2} , y R_{7F2} , independientemente unos de otros, son hidrógeno; alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, aril-carbonilo, aril-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, heteroaril-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, aril-sulfonilo, o aril-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, o falta R_{7F2} , y $N^+-R_{5F2}R_{6F2}R_{7F2}$ ó $N-R_{5F2}R_{6F2}$ pueden estar en la posición o, m, ó p, y

X_{F2} es $N-R_{8F2}$, O, S, $O-R_{8F2}$ ó $S-R_{8F2}$, en donde R_{8F2} es hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 1 a 6 átomos de carbono, o amino-cicloalquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:



en donde:

W_{P3} es CH ó N,

R_{1P3} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alcóxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxí-carbonil-alcóxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), ó alquíloxilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonil-alcóxilo (de 1 a 6 átomos de carbono),

R_{2P3} es hidrógeno o una fracción de éster,

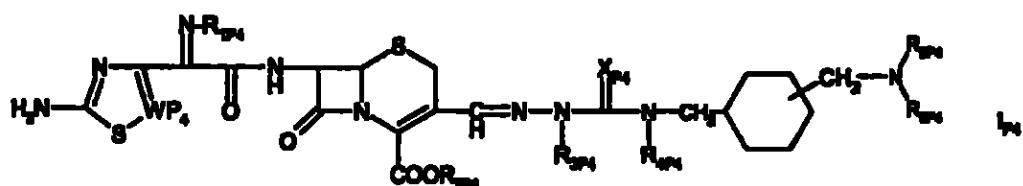
R_{3P3} es hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alilo, ó cicloalquilo (de 1 a 6 átomos de carbono),

R_{4P3} es hidrógeno o metilo,

R_{5P3} y R_{6P3} , independientemente uno del otro, son hidrógeno; alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, aril-carbonilo, aril-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, heteroaril-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, aril-sulfonilo, o aril-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, y

X_{P3} es N- R_{8P3} , O, S, O- R_{8P3} ó S- R_{8P3} , en donde R_{8P3} es hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono, o amino-cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono)).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:



5 en donde:

WP_4 es CH ó N,

R_{1P4} es hidrógeno u O- R_{1P4}' ,

R_{1P4}' es hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), o
10 hidroxil-carbonil-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono),

R_{2P4} es hidrógeno o una fracción de éster,

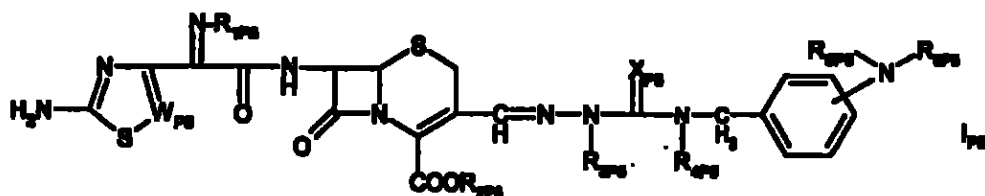
R_{3P4} es hidrógeno, alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono), alilo, o cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono),

R_{4P4} es hidrógeno o alquilo (de 1 a 2 átomos de
15 carbono),

R_{5P4} y R_{6P4} , independientemente uno del otro, son hidrógeno; alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, aril-sulfonilo,
20 sulfonilo,

X_{P4} es NH, oxígeno o azufre, y el grupo $CH_2NR_{5P4}R_{6P4}$ puede estar en la posición o, m, ó p.

En otro aspecto, la presente invención proporciona
25 un compuesto de la fórmula:



5 en donde:

W_{p5} es CH ó N,

R_{1p5} es hidrógeno u O- R_{1p5}' ,

R_{1p5}' es hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), o
10 hidroxil-carbonil-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono),

R_{2p5} es hidrógeno o una fracción de éster,

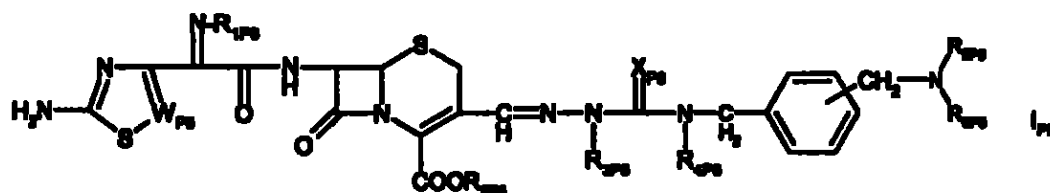
R_{3p5} es hidrógeno, alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono), alilo, o cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono),

R_{4p5} es hidrógeno o alquilo (de 1 a 2 átomos de
15 carbono),

R_{5p5} y R_{6p5} , independientemente uno del otro, son hidrógeno; alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, o aril-
20 sulfonilo, y

X_{p5} es NH, O, ó S.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:



5

en donde:

W_{P6} es CH ó N,

R_{1P6} es hidrógeno u $O-R_{1P6}'$,

R_{1P6}' es hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), o hidroxí-carbonil-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono),

R_{2P6} es hidrógeno o una fracción de éster,

R_{3P6} es hidrógeno, alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono), alilo, o cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono),

R_{4P6} es hidrógeno o alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono),

R_{5P6} y R_{6P6} , independientemente uno del otro, son hidrógeno; alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carboniloxilo, aril-carboniloxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, aril-sulfonilo, y

X_{P6} es NH, O, ó S.

En los siguientes ejemplos, todas las temperaturas están en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$) y no están corregidas. Las ^1H -

25

RMN se determinan a 200 MHz y en DMSO-d₆, a menos que se den de otra manera.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

5

	AcCN	acetonitrilo
	BOC	terbutoxicarbonilo
	DMA	N,N-dimetilacetamida
	EtAc	acetato de etilo
10	EtOH	etanol
	EJ	Ejemplo
	MeOH	metanol
	TA	temperatura ambiente
	TFA	ácido trifluoroacético

15

Ejemplo 1

Ácido { (E) [[1-trans-(4-amino-ciclohexilamino)-iminometil]-metilhidrazono]metil}-7-[[(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il) - (Z) - (fluorometoxi-imino)-acetil]amino]-3-cefem-4-carboxílico.

20

a) Derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina.

25

Se ponen a reflujo 35 gramos del derivado de bencilideno de la S-metil-2-metil-isotiosemicarbazida en la forma de un clorhidrato, y 32.79 gramos de trans-1,4-diamino-ciclohexano en 300 mililitros de MeOH. La mezcla obtenida se

agita a temperatura ambiente, se filtra el precipitado formado, y se evapora el solvente. El residuo de la evaporación obtenido se trata con 217.5 mililitros de HCl 2M, y el precipitado formado se filtra, se lava, y se seca. El volumen del filtrado obtenido se lleva hasta aproximadamente 150 mililitros, y el precipitado formado se filtra, se lava, y se seca. Los precipitados combinados secos se recrystalizan a partir de H₂O, y se obtiene el derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un monoclórhidrato.

b) 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina.

A partir de una mezcla de 24.74 gramos del derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un monoclórhidrato, en 79.9 mililitros de HCl 2M, se destila el benzaldehído, y se evapora el solvente de la mezcla restante. Se obtiene la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un diclorohidrato.

c) Ácido 3-{(E)[[1-trans-(4-amino-ciclohexilamino)-iminometil]-metilhidrazono]metil}-7-{[(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]amino}-3-cefem-4-carboxílico.

Se agregan 2.78 gramos de amida del ácido N-(1,4,5a,6-tetrahidro-3-hidroxi-1,7-dioxo-3H,7H-azeto(2,1-b)furo(3,4-d)(1,3)-tiazin-6-il)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-2-(fluorometoxi-imino)acético, a una mezcla de 2
 5 gramos de 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metilguanidina en la forma de un diclorhidrato, en 3.4 mililitros de HCl 2M y 6.1 mililitros de N,N-dimetilacetamida, y la suspensión obtenida se agita a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se vierte en AcCN con agitación. El
 10 precipitado formado se filtra, se lava, y se seca. Se obtiene el ácido 3-{(E)[[1-trans(4-amino-ciclohexilamino)iminometil]-metilhidrazono]metil}-7-{[(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]amino}-cefem-4-carboxílico en la forma de un triclorhidrato.

15

d) Ácido 3-{(E)[[1-trans-(4-amino-ciclohexilamino)-iminometil]-metilhidrazono]metil}-7-{[(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]amino}-3-cefem-4-carboxílico.

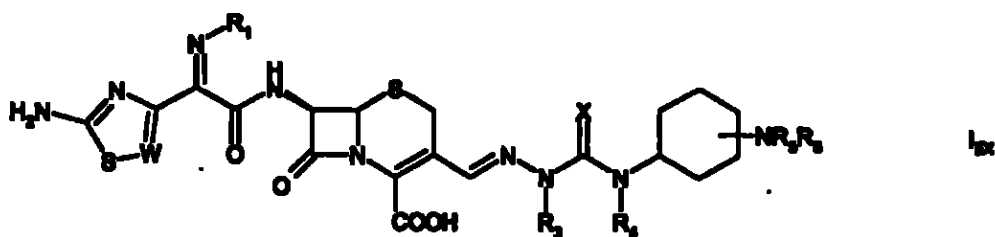
20

Se disuelven 10 gramos del ácido 3-{(E)[[1-trans(4-amino-ciclohexilamino)iminometil]-metilhidrazono]metil}-7-
 {[(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]amino}-3-cefem-4-carboxílico en la forma de un
 25 triclorhidrato, en 42 mililitros de H₂O, y se someten a cromatografía (LiChroprep RP¹⁸, Merck, tamaño de grano de 40 a

63 micras). Las fracciones que contienen el producto deseado en la forma de un monoclórhidrato se combinan y opcionalmente se liofilizan. Se obtiene el ácido 3-{(E)[[1-trans(4-amino-ciclohexilamino)iminometil]-metilhidrazono]metil}-7-[[5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]-amino}-3-cefem-4-carboxílico en la forma de un clorhidrato.

¹H-RMN: 1.30 - 1.70, m, 4H, CCH₂; 1.80 - 2.10, m, 4H, CCH₂; 2.88 - 3.10, m, 1H, NCH; 3.32, s, 3H, NCH₃; 3.42 - 3.70, m, 2H, 1H a partir de SCH₂ y 1H a partir de NCH; 4.25, parte del cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.28, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.79, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.75, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 8.10, s, 1H, CH=N; 9.84, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

De una manera análoga al método descrito en los Ejemplos 1c) y 1d) (opcionalmente se lleva a cabo la purificación mediante cromatografía), se obtienen los compuestos de la fórmula:



en donde X, W, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son como se

40

definen en la Tabla 1 más adelante. "P" en la Tabla 1, indica la posición del grupo -NR₅R₆ en el anillo de ciclohexilo (o = orto, m = meta, y p = para). R₇ solamente está presente cuando el compuesto está en la forma de una sal de amonio. En los compuestos de los Ejemplos 2, 20, 22, 27, 30, y 32, el grupo -NR₄- y el grupo N-R₅-R₆ unido al anillo de ciclohexilo, están en la configuración *cis*, y en todos los demás ejemplos en la configuración *trans*. Los compuestos de los Ejemplos 1 a 43 se obtienen en la forma de un clorhidrato, y los de los Ejemplos 10, 12, y 18 adicionalmente en la forma de un cloruro de trimetilamonio, es decir, el grupo NR₅R₆ es un grupo N⁺R₅R₆R₇ Cl⁻.

TABLA 1

EJ	W	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X	P
1	N	-OCH ₃ F	CH ₃	H	H	H	NH	p
2	N	-OCH ₃ F	CH ₃	H	H	H	NH	p

20

25

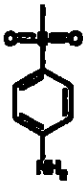
5

10

15

20

25

EJ	W	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X	P
3	N	-OCH ₂ F	etilo	H	H	H	NH	p
4	CH	OH	CH ₃	H	H	H	NH	p
5	CH	OCH ₃	CH ₃	H	H	H	NH	p
6	N	-OCH ₂ F	alilo	H	H	H	NH	p
7	N	-OCH ₂ F	H	H	H	H	NH	o
8	N	-OCH ₂ F	H	H	H	H	NH	p
9	N	-OCH ₂ F	H	H	CH ₃	CH ₃	NH	p
10	N	-OCH ₂ F	H	H	CH ₃	CH ₃	NH	p
11	N	-OCH ₂ F	H	H	H	H	N-CH ₃	o
12	N	-OCH ₂ F	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	NH	p
13	N	-OCH ₂ F	CH ₃	H		H	NH	p
14	N	-OCH ₂ F	H	CH ₃	CH ₃	H	N-CH ₃	p
15	N	-OCH ₂ F	H	H	H	H	N-CH ₃	p
16	N	-OCH ₂ F	H	H	CH ₃	CH ₃	N-CH ₃	p
17	N	-OCH ₂ F	H	H	CH ₃	CH ₃	N-CH ₃	p
18	N	-OCH ₂ F	H	H	H	H	N-CH ₃	o
19	N	-OCH ₂ F	CH ₃	H	H	H		p
20	N	-OCH ₂ F	CH ₃	H	H	H	NH	m
21	N	-OCH ₂ F	CH ₃	H	H	H	NH	m
22	N	-OCH ₂ F	CH ₃	H	H	H	NH	m
23	N	-OCH ₂ F	CH ₃	H	H	H	NH	m
24	CH	-OC(CH ₃) ₂ (COOH)	CH ₃	H	H	H	NH	p
25	N	-OCH ₂ F	CH ₃	H	H	H	S	p
26	N	-OCH ₂ F	CH ₃	H	H	H	O	p
27	N	-OCH ₂ F	CH ₃	H	H	H	NH	m

5

EJ	W	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X	P
28	N	-OCH ₃ F	CH ₃	H	H	H	N-CH ₃	p
29	N	-OCH ₃ F		H	H	H	NH	p
30	N	-OCH ₃ F	H	CH ₃	H	H	N-CH ₃	p
31	N	-OCH ₃ F	H	CH ₃	H	H	N-CH ₃	p
32	N	-OCH ₃ F	CH ₃	CH ₃	H	H	N-CH ₃	p
33	N	-OCH ₃ F	CH ₃	H	alilo	H	NH	p
34	N	-OCH ₃ F	CH ₃	H	alilo	alilo	NH	p
35	N	-OCH ₃ F	CH ₃	H	i-propilo	H	i-propil-imino	p
36	N	-OCH ₃ F	CH ₃	H	i-propilo	H	NH	p
37	N	-OCH ₃ F	CH ₃	H	etilo	H	NH	p
38	N	-OCH ₃ F	CH ₃	H	etilo	etilo	NH	p
39	N	-OCH ₃ F	CH ₃	H	n-propilo	H	NH	p
40	N	-OCH ₃ F	CH ₃	H	n-propilo	n-propilo	NH	p
41	N	-OCH ₃ F	CH ₃	H	CH ₃	H	NH	p
42	N	-OCH ₃ F	H	CH ₃	H	H	NH	p
43	N	-OCH ₃ F	CH ₃	CH ₃	H	H	NH	p

10

15

Ejemplo 44

Ácido 3-{(E)[[1-trans-(4-acetilamino-ciclohexilamino)-iminometil]-metilhidrazono]metil}-7-{[(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]amino}-3-cefem-4-carboxílico.

20

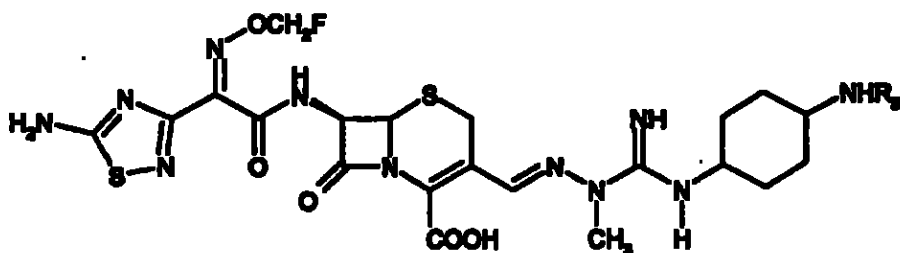
Se agregan 0.6395 gramos de N,O-bis-(trimetilsilil)-acetamida a una suspensión de 0.2579 gramos de ácido 3-{(E)[[1-trans-(4-amino-ciclohexilamino)-iminometil]-metilhidrazono]metil}-7-{[(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]amino}-3-cefem-4-carboxílico en

25

la forma de un triclorhidrato en 20 mililitros de AcCN. A la solución obtenida se le agregan 0.026 mililitros de cloruro de acetilo, la mezcla obtenida se agita y se trata con 0.115 mililitros de H₂O. Se forma un precipitado, se filtra y se
 5 seca. Se obtiene el ácido 3-{(E)[[1-trans-(4-acetilamino-ciclohexilamino)-imino-metil]-metilhidrazono]metil}-7-{2(5-amino-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-2-[(Z)-fluorometoxi-imino]-acetilamino}-cefem-4-carboxílico en la forma de un diclorhidrato.

10 ¹H-RMN: 1.10 - 1.68, m, 4H, CCH₂; 1.72 - 2.00, m, 7H, 4H a partir de CCH₂ y 3H a partir de CH₃; 3.32, s, 3H, NCH₃; 3.40 - 3.70, m, 3H, 2H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 4.56, parte del cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.27, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.78, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.94, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 8.09, s, 1H, CH=N; 9.85, d, J =
 15 8 Hz, 1H, NH.

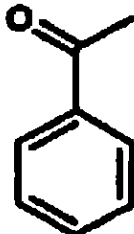
De una manera análoga al método descrito en el Ejemplo 44, pero utilizando los materiales de partida apropiados (intermediarios), se obtienen los compuestos de la
 20 fórmula:



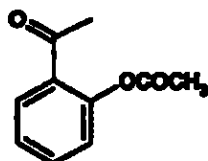
25

en donde R₅ es como se define en la siguiente Tabla 2. Los datos de caracterización de ¹H-RMN de los compuestos de los Ejemplos 45 a 49 también se indican en la Tabla 2. Los compuestos de los Ejemplos 45 a 49 se obtienen en la forma de un clorhidrato.

TABLA 2

EJ	R ₅	¹ H-RMN
10		
45		1.32 - 1.72, m, 4H, CCH ₂ ; 1.80 - 2.12, m, 4H, CCH ₂ ; 3.33, s, 3H, NCH ₃ ; 3.40 - 3.90, m, 3H, 2H a partir de NCH y 1H a partir de SCH ₂ ; 4.59, parte del cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH ₂ ; 5.28, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.79, d, J = 55 Hz, 2H, CH ₂ F; 5.95, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 7.32 - 7.58, m, 3H, H-aromático; 7.70 - 7.90, m, 2H, H-aromático; 8.10, s, 1H, CH=N; 9.86, d, J = 8 Hz, 1H, NH.
15		
20		
46		1.25 - 1.70, m, 4H, CCH ₂ ; 1.75 - 2.08, m, 4H, CCH ₂ ; 2.18, s, 3H, CH ₃ ;
25		

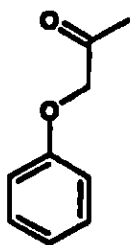
5



3.30, s, 3H, NCH₃; 3.48 - 3.80, m, 3H, 2H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 4.54, parte del cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.28, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.79, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.96, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 7.08 - 7.60, m, 4H, H-aromático; 8.08, s, 1H, CH=N; 9.86, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

10

47



15

1.28 - 1.68, m, 4H, CCH₂; 1.75 - 2.02, m, 4H, CCH₂; 3.31, s, 3H, NCH₃; 3.48 - 3.75, m, 3H, 2H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 4.20, parte del cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 4.50, s, 2H, NCH₂; 5.11, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.66, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 5.78, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 6.82 - 7.02, m, 3H, H-aromático; 7.22 - 7.40, m, 2H, H-aromático; 8.08, s, 1H, CH=N; 9.75, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

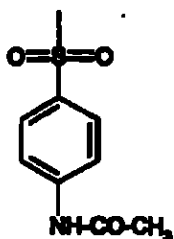
20

48

25

1.15 - 1.55, m, 4H, CCH₂; 1.58 - 1.90, m, 4H, CCH₂; 2.05, s, 3H, CH₃;

5

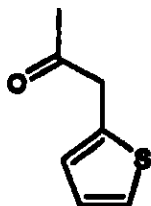


10

2.75 - 3.05, m, 1H, NCH; 3.25, s, 3H, NCH₃; 3.32 - 3.68, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 4.50, parte del cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.28, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.77, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.96, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 7.65 - 7.90, m, 4H, H-aromático; 8.05, s, 1H, CH=N; 9.84, d, J = 8 Hz, 1 H.

49

15



20

1.15 - 1.68, m, 4H, CCH₂; 1.72 - 2.05, m, 4H, CCH₂; 3.25 - 3.72, m, 8H, 3H a partir de NCH₃, 2H a partir de NCH, 2H a partir de NCH₂ y 1H a partir de SCH₂; 4.20, parte del cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.12, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.70, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 5.76, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 6.80 - 7.00, m, 2H, tiofenil-H; 7.30 - 7.40, m, 1H, tiofenil-H; 8.08, s, 1H, CH=N; 9.76, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

25

Ejemplo 50

Ácido 3-{(E)[[(trans-4-aminociclohexilimino)metiltiometil]-metilhidrazono]metil}-7-{[(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]amino}-3-cefem-4-carboxílico.

- 5 a) Ácido 3-{(E)[[trans-4-((1,1-dimetiletoxi)carbonil)-aminociclohexilimino)metiltiometil]-metil-hidrazono]metil}-7-{[(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]amino}-3-cefem-4-carboxílico.

- 10 Una solución de 0.103 gramos de terbutiléster del ácido [trans-4-(3-amino-2,3-dimetil-isotioureido)ciclohexil]-carbámico en 2.5 mililitros de N,N-dimetilacetamida, se agrega a una solución de 0.144 gramos de amida del ácido N-(1,4,5a,6-tetrahidro-3-hidroxi-1,7-dioxo-3H,7H-azeto(2,1-b)-furo(3,4-d)(1,3)-tiazin-6-il)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-2-(fluorometoxi-imino)acético en 0.5 mililitros de N,N-dimetilacetamida; la mezcla obtenida se agita, y se agregan 0.165 mililitros de HCl 2N. La mezcla obtenida se agita a temperatura ambiente, se vierte sobre ter-butil-
- 20 metil-éter, y se agita a temperatura ambiente. Se forma un precipitado y se filtra, se lava, y se seca. Se obtiene el ácido 3-{(E)[[trans-4-((1,1-dimetiletoxi)carbonil)-aminociclohexilimino)metiltiometil]-metil-hidrazono]metil}-7-{[(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]-amino}-3-cefem-4-carboxílico en la forma de un clorhidrato.
- 25

b) Ácido 3-{(E)[[(trans-4-aminociclohexilimino)metiltiometil]metilhidrazono]metil}-7-[[5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]amino}-3-cefem-4-carboxílico.

5 Se agregan 2 mililitros de ácido trifluoroacético a una suspensión enfriada de 0.235 gramos de ácido 3-{(E)[[(trans-4-(1,1-dimetiletoxi)carbonil)-amino-ciclohexil-imino)metiltiometil]-metil-hidrazono]metil}-7-[[5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]amino}-3-cefem-4-carboxílico en la forma de un clorhidrato en 2 mililitros de CH₂Cl₂ a 0°C. Se agita la solución obtenida, y se evapora el solvente. El residuo de la evaporación obtenido se trata con H₂O, y se filtra el precipitado formado. El filtrado obtenido se liofiliza, y el residuo de la liofilización obtenido se trata con H₂O y HCl 2N. La solución obtenida se somete a cromatografía (LiChroprep RP¹⁸), y se combinan las fracciones que contienen al compuesto deseado y se liofilizan. Se obtiene el ácido 3-{(E)[[(trans-4-aminociclohexilimino)metiltiometil]-metil-hidrazono]metil}-7-[[5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]amino}-3-cefem-4-carboxílico en la forma de un clorhidrato.

¹H-RMN: 1.30 - 1.78, m, 4H, CCH₂; 1.88 - 2.12, m, 4H, CCH₂; 2.64, s, 3H, SCH₃; 2.90 - 3.18, m, 1H, NCH; 3.52 - 3.72, m, 4H, 3H a partir de NCH₃ y 1H a partir de SCH₂; 3.88 - 4.12, m,

1H, NCH; 4.32, parte del cuarteto AB, $J = 18$ Hz, 1H, SCH₂; 5.30, d, $J = 5$ Hz, 1H, β -lactama; 5.77, d, $J = 55$ Hz, 2H, CH₂F; 5.98, dd, $J = 5$ Hz y 8 Hz, 1H, β -lactama; 8.38, s, 1H, CH=N; 9.88, d, $J = 8$ Hz, 1H, NH.

5

Ejemplo 51

Ácido 3-{(E)[[1-(3-{aminometil}ciclohexilmetil)-iminometil]-metilhidrazono]metil}-7-{[(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]amino}-3-cefem-4-carboxílico (en la forma de un clorhidrato).

10

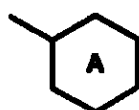
Se obtiene de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

¹H-RMN: 0.40 - 1.92, m, 10H, 8H a partir de CCH₂ y 2H a partir de CCH; 2.58 - 2.85, m, 2H, NCH₂; 3.05 - 3.28, m, 2H, NCH₂; 3.34, s, 3H, NCH₃; 3.50 y 4.59, cuarteto AB, $J = 18$ Hz, 2H, SCH₂; 5.28, d, $J = 5$ Hz, 1H, β -lactama; 5.78, d, $J = 55$ Hz, 2H, CH₂F; 5.95, dd, $J = 5$ Hz y 8 Hz, 1H, β -lactama; 8.10, s, 1H, CH=N; 9.84, d, $J = 8$ Hz, 1H, NH.

20

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados (intermediarios), se obtienen los compuestos de la fórmula IA, en donde W es N, R₂ es hidrógeno, R₃ es metilo, R₄, R₅, y R₆ son hidrógeno, $n = 1$, $m = 1$,

25



es ciclohexilo, y R_1 es como se describe en la siguiente Tabla 3. "P" en la Tabla 3 indica la posición del grupo $-(CH_2)_m-NR_5R_6$ en el anillo de ciclohexilo (m = meta y p = para). En el compuesto del Ejemplo 52, el grupo $-NR_4-$ y el grupo $-(CH_2)_m-NR_5R_6$, unidos al anillo de ciclohexilo, están en la configuración *cis*, y en todos los demás ejemplos están en la configuración *trans*. En la Tabla 3 también se indican los datos de caracterización de 1H -RMN de los compuestos de los Ejemplos 52 a 54. Los compuestos de los Ejemplos 52 a 54 se obtienen en la forma de un clorhidrato.

TABLA 3

EJ	R_1/P	1H -RMN
52	CH_2F m	0.50 - 2.08, m, 8H a partir de CCH_2 ; 2.55 - 2.90, m, 2H, NCH_2 ; 3.00 - 3.38, m, 2H, NCH_2 ; 3.34, s, 3H, NCH_3 ; 3.49 y 4.59, cuarteto AB, $J = 18$ Hz, 2H, SCH_2 ; 5.28, d, $J = 5$ Hz, 1H, β -lactama; 5.77, d, $J = 55$ Hz, 2H, CH_2F ; 5.96, dd, $J = 5$ Hz y 8 Hz, 1H, β -lactama; 8.10, s, 1H, $CH=N$; 9.84, d, $J = 8$ Hz, 1H, NH.

53	CH ₂ F	0.70 - 1.10, m, 4H, CCH ₂ ; 1.40 - 1.90, m,
	p	6H, 4H a partir de CCH ₂ y 2H a partir de
5		CCH; 2.58 - 2.75, m, 2H, NCH ₂ ; 3.10 -
		3.30, m, 2H, NCH ₂ ; 3.34, s, 3H, NCH ₃ ; 3.50
		y 4.60, cuarteto AB, J = 18 Hz, 2H, SCH ₂ ;
		5.28, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.77,
		d, J = 55 Hz, 2H, CH ₂ F; 5.94, dd, J = 5 Hz
10		y 8 Hz, 1H, β-lactama; 8.09, s, 1H, CH=N;
		9.84, d, J = 8 Hz, 1H, NH.
54	OH	0.70 - 1.12, m, 4H, CCH ₂ ; 1.40 - 1.92, m,
	p	6H, 4H a partir de CCH ₂ y 2H a partir de
15		CCH; 2.56 - 2.78, m, 2H, NCH ₂ ; 3.08 -
		3.30, m, 2H, NCH ₂ ; 3.34, s, 3H, NCH ₃ ; 3.55
		y 4.57, cuarteto AB, J = 18 Hz, 2H, SCH ₂ ;
		5.14, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.72,
		dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 6.66,
20		s, 1H, CH-tiazol; 7.14, b, 2H, NH; 8.11,
		s, 1H, CH=N; 9.82, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos de los Ejemplos 55 a 58:

Ejemplo 55

Ácido 3-{(E) [[1-(3-aminobencilamino)-iminometil]-metil-hidrazono]-metil}-7-[[(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]-amino}-3-cefem-4-carboxílico (en la forma de un clorhidrato).

¹H-RMN: 3.38, s, 3H, NCH₃; 3.52, parte del cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 4.50 - 4.75, m, 3H, 2H a partir de NCH₂ y 1H a partir de SCH₂; 5.29, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.76, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.95, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 7.25 - 7.60, m, 4H, H-aromático; 8.17, s, 1H, CH=N; 9.75, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

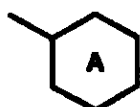
Ejemplo 56

Ácido 3-{(E) [[1-(3-aminometil)bencilamino]-iminometil]-metil-hidrazono]-metil}-7-[[(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-(fluorometoxi-imino)-acetil]-amino}-3-cefem-4-carboxílico (en la forma de un clorhidrato).

¹H-RMN: 3.41, s, 3H, NCH₃; 3.52, parte del cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 3.88 - 4.12, m, 2H, NCH₂; 4.40 - 4.80, m, 3H, 2H a partir de NCH₂ y 1H a partir de SCH₂; 5.28, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.78, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.96, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 7.22 - 7.58, m, 4H, H aromático; 8.14, s, 1H, CH=N; 9.84, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

Ejemplo 57

Compuesto de la fórmula IA en la forma de un clorhidrato, en donde:



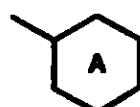
es fenilo, X es NH, R_1 es OH, R_3 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 son H, $n = 1$, $m = 1$, y el grupo $-(CH_2)_m-NR_5R_6$ en el anillo de fenilo está en la posición para.

- 5 1H -RMN: 3.38, s, 3H, NCH_3 ; 3.52, parte del cuarteto AB, $J = 18$ Hz, 1H, SCH_2 ; 3.90 - 4.12, m, 2H, NCH_2 ; 4.50 - 4.80, m, 3H, 2H a partir de NCH_2 y 1H a partir de SCH_2 ; 5.28, d, $J = 5$ Hz, 1H, β -lactama; 5.78, d, $J = 55$ Hz, 2H, CH_2F ; 5.96, dd, $J = 5$ Hz y 8 Hz, 1H, β -lactama; 7.28 - 7.60, m, 4H, H aromático; 8.14, s, 1H, $CH=N$; 9.84, d, $J = 8$ Hz, 1H, NH.
- 10

Ejemplo 58

Compuesto de la fórmula IA en la forma de un clorhidrato, en donde:

15



es fenilo, X es NH, R_1 es OH, R_3 es CH_3 ; R_2 , R_4 , R_5 , R_6 son H, $n = 1$, $m = 1$, y el grupo $-(CH_2)_m-NR_5R_6$ en el anillo de fenilo está en la posición para.

20

1H -RMN: 3.37, s, 3H, NCH_3 ; 3.57, parte del cuarteto AB, $J = 18$ Hz, 1H, SCH_2 ; 3.90 - 4.10, m, 2H, NCH_2 ; 4.45 - 4.75, m, 3H, 2H a partir de NCH_2 y 1H a partir de SCH_2 ; 5.15, d, $J = 5$ Hz, 1H, β -lactama; 5.74, dd, $J = 5$ Hz y 8 Hz, 1H, β -lactama; 6.88, s, 1H, CH -tiazol; 7.20 - 7.55, m, 4H, H aromático; 8.15, s, 1H, $CH=N$; 9.78, d, $J = 8$ Hz, 1H, NH.

25

INTERMEDIARIOS**Ejemplo A****3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-guanidina.**

- a) Terbutiléster del ácido [trans-4-(3-etoxycarbonil-tioureido)ciclohexil]carbámico.

5 A una solución de 1.10 gramos de terbutiléster del ácido (4-amino-ciclohexil)-carbámico en 25 mililitros de EtAc, se le agregan 0.58 mililitros de isotiocianato de etoxycarbonilo, y la mezcla obtenida se agita a temperatura ambiente.

10 El precipitado formado se filtra y se lava con dietiléter.

Se obtiene el terbutiléster del ácido [trans-4-(3-etoxycarbonil-tioureido)ciclohexil]carbámico.

15

- b) Terbutiléster del ácido (trans-4-tioureido-ciclohexil)-carbámico.

Se agregan 7.4 mililitros de NaOH 4M a una suspensión de 1.69 gramos de terbutiléster del ácido [trans-4-(3-etoxycarbonil-tioureido)ciclohexil]carbámico en 10 mililitros de H₂O y 15 mililitros de EtOH. La mezcla obtenida se mantiene a 90°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra y se lava con dietiléter. Se obtiene el terbutiléster del ácido (trans-4-tioureido-ciclohexil)-carbámico.

25

c) Terbutiléster del ácido [trans-4-(2-metil-isotioureido)-ciclohexil]-carbámico.

Una mezcla de 1.19 gramos de terbutiléster del ácido (trans-4-tioureido-ciclohexil)-carbámico y 0.41 mililitros de yoduro de metilo en 50 mililitros de MeOH, se agita a temperatura ambiente. A partir de la mezcla obtenida, se evapora el solvente, y se obtiene el terbutiléster del ácido [trans-4-(2-metil-isotioureido)-ciclohexil]-carbámico en la forma de un clorhidrato.

10

d) Terbutiléster del ácido [trans-4-(2-metil-isotioureido)-ciclohexil]-carbámico.

Se agregan 40 mililitros de un intercambiador de iones básico fuerte en la forma de cloruro (Amberlite IRA 400 (Cl)^R), a una suspensión de 2.06 gramos de terbutiléster del ácido [trans-4-(2-metil-isotioureido)-ciclohexil]-carbámico en la forma de un yodhidrato en 50 mililitros de H₂O. La mezcla obtenida se agita a temperatura ambiente, el intercambiador de iones se filtra, y el filtrado obtenido se liofiliza. Se obtiene el terbutiléster del ácido [trans-4-(2-metil-isotioureido)-ciclohexil]-carbámico en la forma de un clorhidrato.

20

e) Terbutiléster del ácido [trans-4-((hidrazino)imino-metil)aminociclohexil]-carbámico.

25

Se agregan 0.183 mililitros de monohidrato de hidrazina a una solución de 1.11 gramos de terbutiléster del ácido [trans-4-(2-metil-isotioureido)-ciclohexil]-carbámico en 50 mililitros de EtOH; la mezcla obtenida se pone a reflujo, y se evapora el solvente. Se obtiene el terbutil-éster del ácido [trans-4-(hidrazino)iminometil)amino-ciclohexil]-carbámico en la forma de un clorhidrato.

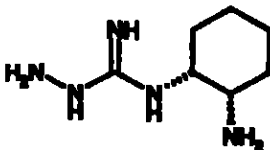
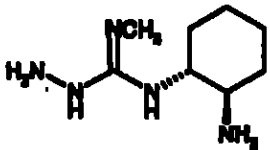
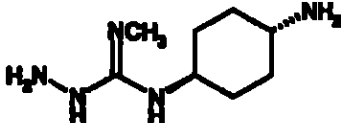
f) 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-guanidina.

Una mezcla de 1.15 gramos de terbutiléster del ácido [trans-4-(hidrazino)iminometil)-aminociclohexil]-carbámico en la forma de un clorhidrato y 4.2 mililitros de HCl 5.4M (en MeOH) en 50 mililitros de MeOH, se agita a temperatura ambiente. Se reduce el volumen de la mezcla, y el precipitado formado se filtra, se lava, y se seca. Se obtiene 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-guanidina en la forma de un diclorhidrato.

^1H -RMN: 1.10 - 1.60, m, 4H, CCH_2 ; 1.72 - 2.12, m, 4H, CCH_2 ; 2.75 - 3.08, m, 1H, NCH; 3.30 - 3.60, m, 1H, NCH; 8.30, b, 3H, NH.

De acuerdo con el método estipulado en el Ejemplo A, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos de los Ejemplos A2 a A4 de la siguiente Tabla 4, en la forma de un clorhidrato. En la Tabla 4 también se estipulan los datos de ^1H -RMN.

TABLA 4

EJ	Compuesto de la fórmula	¹ H-RMN
5		
A2		1.08 - 2.20, m, 8H, CCH ₂ ; 3.00 - 3.28, m, 1H, NCH; 3.60 - 3.88, m, 1H, NCH; 7.72, b, 2H, NH; 8.48, b, 3H, NH.
10		
A3		1.00 - 2.20, m, 8H, CCH ₂ ; 2.78, s, 3H, NCH ₃ ; 3.05 - 3.32, m, 1H, NCH; 3.60 - 3.85, m, 1H, NCH; 8.50, b, 3H, NH.
15		
A4		1.25 - 1.65, m, 4H, CCH ₂ ; 1.70 - 2.20, m, 4H, CCH ₂ ; 2.70 - 3.08, m, 4H, 3H a partir de NCH ₃ y 1H a partir de NCH; 3.35 - 3.65, m, 1H, NCH; 8.35, b, 3H, NH.
20		
25		

Ejemplo B

3-amino-2-(trans-4-dimetilaminociclohexil)-1-metil-guanidina.

a) 1-(trans-4-dimetilaminociclohexil)-3-metil-tiourea.

Se agregan 0.90 gramos de isotiocianato de metilo a una solución de 1.74 gramos de trans-4-dimetilaminociclohexanamina en 50 mililitros de EtAc. La mezcla obtenida se agita a temperatura ambiente, se evapora el solvente, y se obtiene la 1-(4-dimetilaminociclohexil)-3-metil-tiourea.

b) 1-(trans-4-dimetilaminociclohexil)-2,3-dimetil-isotiourea.

Una mezcla de 0.50 gramos de 1-(4-dimetilaminociclohexil)-3-metil-tiourea en 10 mililitros de MeOH, 1.16 mililitros de HCl 2M (en MeOH), y 0.36 gramos de yoduro de metilo, se agita a temperatura ambiente. A partir de la mezcla obtenida se evapora el solvente, y el residuo de la evaporación obtenido se trata con H₂O. A la mezcla acuosa obtenida, se le agregan 10 mililitros de un intercambiador de iones básico fuerte en la forma de cloruro (Amberlite IRA 400 (Cl)^R), y la mezcla obtenida se agita a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra, y el filtrado obtenido se liofiliza. Se obtiene la 1-(trans-4-dimetilamino-ciclohexil)-2,3-dimetil-isotiourea en la forma de un clorhidrato.

c) 3-amino-2-(trans-4-dimetilaminociclohexil)-1-metil-guanidina.

Se pone a reflujo una solución de 0.71 gramos de 1-

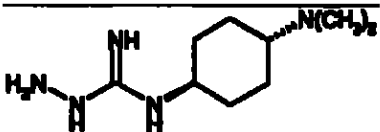
(4-dimetilaminociclohexil)-2,3-dimetil-isotiourea en la forma de un clorhidrato en 40 mililitros de EtOH absoluto y 0.126 mililitros de monohidrato de hidrazina. Se evapora el solvente de la mezcla obtenida, y se obtiene la 3-amino-2-
5 (trans-4-dimetilaminociclohexil)-1-metil-guanidina en la forma de un diclorhidrato.

¹H-RMN: 1.12 - 1.55, m, 4H, CCH₂; 1.75 - 1.98, m, 4H, CCH₂; 2.30, b, 6H, NCH₃; 2.70, s, 3H, NCH₃; 3.20 - 3.80, m, 2H, NCH.

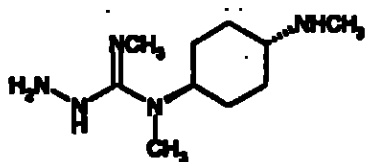
De acuerdo con el método estipulado en el Ejemplo
10 B, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos de los Ejemplos B2 y B3 de la siguiente Tabla 5 en la forma de un clorhidrato. En la Tabla 5 también se estipulan los datos de ¹H-RMN de los compuestos obtenidos.

15

TABLA 5

EJ	Compuesto de la fórmula	¹ H-RMN
20 B2		(D ₂ O) 1.22 - 1.70, m, 4H, CCH ₂ ; 1.90 - 2.28, m, 4H, CCH ₂ ; 2.70, b, 6H, NCH ₃ ; 2.95 - 3.45, m, 2H, NCH.
25		1.10 - 1.88, 6H, CCH ₂ ; 1.90

B3



- 2.18, m, 2H, CCH₂; 2.37, s, 3H, NCH₃; 2.76, s, 3H, NCH₃; 2.83, s, 3H, NCH₃; 3.32 - 3.62, m, 2H, NCH.

5

Ejemplo C

Cloruro de [trans-4-((hidrazino)metiliminometil)aminociclohexil]-trimetilamonio.

10 a) Cloruro de [trans-4-(2,3-dimetil-isotioureido)-ciclohexil]-trimetilamonio.

Una mezcla de 0.50 gramos de 1-(4-dimetilaminociclohexil)-3-metil-tiourea en 20 mililitros de MeOH y 0.36 mililitros de yoduro de metilo, se agita a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se pone a reflujo, y se evapora el solvente. El residuo formado se trata con H₂O, la mezcla acuosa obtenida se agita en la presencia de un intercambiador de iones básico fuerte en la forma de cloruro (Amberlite IRA 400 (Cl)^R), se filtra, y el filtrado obtenido se somete a liofilización. Se obtiene el cloruro de [trans-4-(2,3-dimetil-isotioureido)-ciclohexil]-trimetilamonio.

20 b) Cloruro de [trans-4-(2,3-dimetil-isotioureido)-ciclohexil]-trimetilamonio.

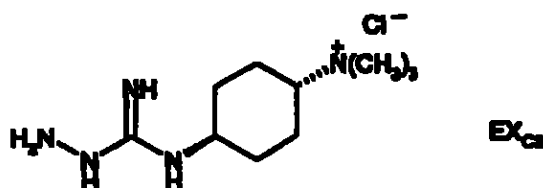
Se pone a reflujo una solución de cloruro de [trans-4-((hidrazino)metiliminometil)aminociclohexil]-trimetilamonio en EtOH y 0.118 mililitros de monohidrato de

25

hidrazina, y se evapora el solvente de la mezcla obtenida. Se obtiene el cloruro de [trans-4-((hidrazino)metiliminometil)-aminociclohexil]-trimetilamonio en la forma de un clorhidrato.

5 ^1H -RMN: 1.40 - 1.70, m, 4H, CCH_2 ; 1.82 - 2.30, m, 4H, CCH_2 ; 2.80, s, 3H, NCH_3 ; 3.05, b, 9H, NCH_3 ; 3.30 - 3.50, m, 1H, NCH; 3.60 - 3.80, m, 1H, NCH.

De acuerdo con el método estipulado en el Ejemplo C, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se obtiene el compuesto de la fórmula:



15 en la forma de un clorhidrato.

^1H -RMN: 1.18 - 1.70, m, 4H, CCH_2 ; 1.88 - 2.30, m, 4H, CCH_2 ; 3.05, b, 9H, NCH_3 ; 3.20 - 3.68, m, 2H, NCH.

20 **Ejemplo D**

3-amino-bis-1,2-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina.

a) Derivado de bencilideno de la 3-amino-bis-1,2-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina.

La S-metil-2-metil-isotiosemicarbazida se hace reaccionar con trans-1,4-diaminociclohexano de acuerdo con el

método del Ejemplo 1a). Aparte de la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un monoclórhidrato, se obtiene un producto secundario, el cual se purifica mediante cromatografía en columna (Li Chroprep RP-18^R, Merck). Se obtiene el derivado de bencilideno de la 3-amino-bis-1,2-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un diclorhidrato.

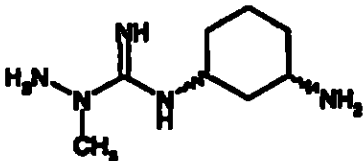
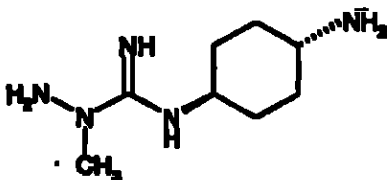
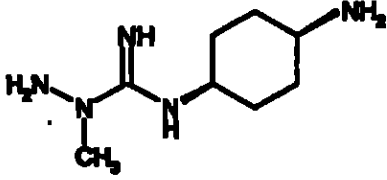
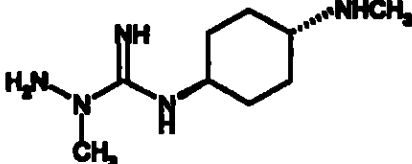
b) 3-amino-bis-1,2-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un triclorhidrato.

Se obtiene a partir del derivado de bencilideno de la 3-amino-bis-1,2-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un diclorhidrato, de acuerdo con el método del Ejemplo 1b).

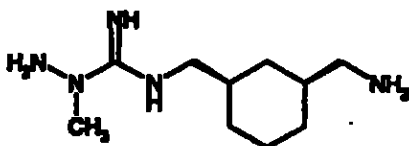
¹H-RMN: (D₂O) 1.20 - 1.60, m, 8H, CCH₂; 1.80 - 2.18, m, 8H, CCH₂; 2.95 - 3.20, 5H, 3H a partir de NCH₃ y 2H a partir de NCH; 3.22 - 3.48, m, 2H, NCH.

De una manera análoga a lo que se describe en el Ejemplo D, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos de los Ejemplos D1 a D10, como se estipulan en la siguiente Tabla 6, en la forma de un clorhidrato. En la Tabla 6 también se estipulan los datos de ¹H-RMN.

TABLA 6

EJ	Compuesto de la fórmula	¹ H-RMN
5		
D1		1.10 - 2.25, m, 8H, CCH ₂ ; 2.88 - 3.12, m, 1H, NCH; 3.20, s, 3H, NCH ₃ ; 3.52 - 3.85, m, 1H, NCH; 7.75, b, 2H, NH; 8.40, b, 3H, NH.
10		
D2		(D ₂ O) 1.25 - 1.60, m, 4H, CCH ₂ ; 1.82 - 2.18, m, 4H, CCH ₂ ; 3.00 - 3.20, 4H, 3H a partir de NCH ₃ y 1H a partir de NCH; 3.22 - 3.45, m, 1H, NCH.
15		
D3		(D ₂ O) 1.50 - 1.90, m, 8H, CCH ₂ ; 3.09, s, 3H, NCH ₃ ; 3.20 - 3.40, m, 1 H, NCH; 3.50 - 3.68, m, 1 H, NCH.
20		
D4		
25		

D5

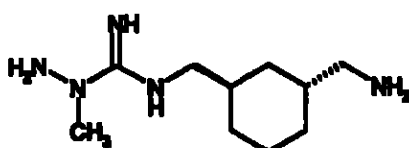


(D₂O) 0.50 - 2.00, m, 10H,
8H a partir de CCH₂ y 2H a
partir de CCH; 2.65 -
2.85, m, 2H, NCH₂; 2.92 -
3.30, m, 5H, 3H a partir
de NCH₃ y 2H a partir de
NCH₂.

5

10

D6

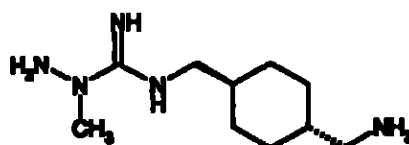


(D₂O) 0.50 - 2.00, m, 10H,
8H a partir de CCH₂ y 2H a
partir de CCH; 2.80 -
2.95, m, 2H; NCH₂; 2.98 -
3.25, m, 5H, 3H a partir
de NCH₃ y 2H a partir de
NCH₂.

15

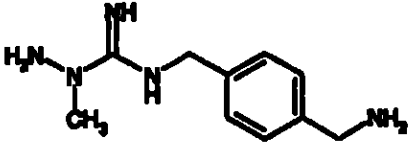
20

D7

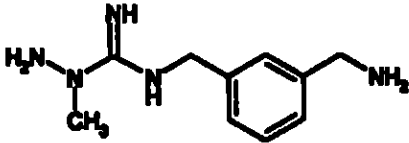


(D₂O) 0.72 - 1.08, m, 4H,
CCH₂; 1.32 - 1.88, m, 6H,
4H a partir de CCH₂ y 2H a
partir de CCH; 2.62 -
2.85, m, 2H, NCH₂; 2.90 -
3.25, m, 5H, 3H a partir
de NCH₃ y 2H a partir de
NCH₂.

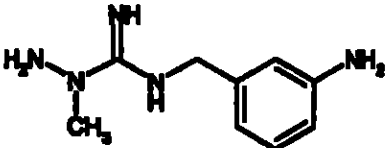
25

D8  (D₂O) 3.17, s, 3H, NCH₃;
4.09, b, 2H, NCH₂; 4.42, b, 2H, NCH₂; 7.20 - 7.48, m, 4H, H aromático.

5

D9  (D₂O) 3.18, s, 3H, NCH₃;
4.09, b, 2H, NCH₂; 4.43, b, 2H, NCH₂; 7.20 - 7.55, m, 4H, H aromático.

10

D10 

15

Ejemplo E

Cloruro de [trans-4-((1-metilhidrazino)iminometil)amino-ciclohexil]-trimetil-amonio.

a) Derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina.

20

El pH de una solución de 5 gramos del derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un monoclórhidrato en H₂O, se ajusta a un pH de 13.6 mediante la adición de NaOH 8N. La mezcla obtenida se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica

25

obtenida se seca, y se evapora el solvente. Se obtiene el derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina.

- b) Derivado de bencilideno del cloruro de [trans-4-((1-metilhidrazino)iminometil))-aminociclohexil]-trimetilamonio.

Se agregan 1.295 gramos de yoduro de metilo en 10 mililitros de AcCN a una solución de 1 gramo del derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina en AcCN. La mezcla obtenida se trata con H₂O y con 20 mililitros de un intercambiador de iones básico fuerte en la forma de cloruro. La suspensión formada se agita a temperatura ambiente, se filtra, y el filtrado obtenido se somete a liofilización. El liofilizado obtenido se trata con H₂O, el pH de la solución obtenida se ajusta con NaOH 8N a un pH de 13.4, la mezcla obtenida se extrae con CH₂Cl₂, la fase acuosa obtenida se ajusta con HCl 8N a un pH de 2, y la mezcla obtenida se liofiliza. El liofilizado obtenido se disuelve en H₂O y se somete a cromatografía (Li-Chroprep RP-18^A, tamaño de grano de 40 a 63 micras, Merck). Se recolectan las fracciones que contienen al producto deseado, y se liofilizan. Se obtiene el derivado de bencilideno del cloruro de [trans-4-((1-metilhidrazino)-(iminometil))aminociclohexil]-trimetilamonio en la forma de un clorhidrato.

- c) Clorhidrato de cloruro de [trans-4-((1-metil-

hidrazino)iminometil)aminociclohexil]-trimetil-
amonio.

Una mezcla del derivado de bencilideno del cloruro de [trans-4-((1-metilhidrazino)-(iminometil))-aminociclohexil]-trimetil-amonio en 1.7 mililitros de HCl 2N y H₂O, se trata mediante destilación con vapor. Se evapora el solvente de la mezcla obtenida. Se obtiene el cloruro de [trans-4-((1-metil-hidrazino)iminometil)aminociclohexil]-trimetil-amonio en la forma de un clorhidrato.

¹H-RMN: 1.35 - 1.72, m, 4H, CCH₂; 1.82 - 2.30, m, 4H, CCH₂; 3.05, b, 9H, NCH₃; 3.20, s, 1H, NCH₃; 3.30 - 3.72, m, 2H, NCH; 7.45, d, J = 4 Hz, 1H, NH; 7.74, b, 2H, NH.

Ejemplo F

3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-etil-guanidina.

a) Derivado de bencilideno de la [trans-4-((hidrazino)iminometil)aminociclohexil]-1-N-formamida.

Una mezcla de 5.5 mililitros de anhídrido acético y 11.2 mililitros de ácido fórmico se agita a 0°C, y se agrega una solución de 5.04 gramos del derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-guanidina en 5.6 mililitros de ácido fórmico. Se evapora el solvente de la mezcla obtenida. El residuo de la evaporación obtenido se trata con H₂O, y el pH de la solución formada se ajusta a 13.02 con NaOH 2N. El precipitado formado se filtra, se lava,

y se seca. Se obtiene el derivado de bencilideno de la [trans-4-((hidrazino)iminometil)aminociclohexil]-1-N-formamida.

- 5 b) Derivado de bencilideno de la [trans-4-((1-etil-hidrazino)iminometil)aminociclohexil]-1-N-formamida

Se pone a reflujo una mezcla de 0.28 mililitros de yoduro de etilo y de una solución de 0.5 gramos del derivado de bencilideno de la [trans-4-((1-hidrazino)-(iminometil)-aminociclohexil]-N-formamida. La mezcla obtenida se mantiene a temperatura ambiente durante la noche, y se agrega yoduro de etilo adicional. La mezcla obtenida se pone a reflujo, y la mezcla obtenida nuevamente se mantiene a temperatura ambiente. Se forma un precipitado, el cual se filtra y se seca. Se obtiene el derivado de bencilideno de la [trans-4-((1-etilhidrazino)iminometil)aminociclohexil]-1-N-formamida en la forma de un yodhidrato.

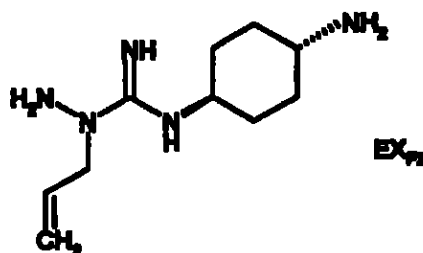
- 15 c) 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-etil-guanidina.

Se agita una suspensión de 0.34 gramos del derivado de bencilideno de la [trans-4-((1-etilhidrazino)-iminometil)-aminociclohexil]-1-N-formamida en la forma de un yodhidrato en 10 mililitros de H₂O y 10 mililitros de un intercambiador de iones básico fuerte en la forma de cloruro. La mezcla obtenida se filtra, y el filtrado obtenido se trata con 2 mililitros de HCl 2N, se destilan el benzaldehído y el ácido

fórmico, y se evapora el solvente. Se obtiene la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-etil-guanidina en la forma de un diclorhidrato.

¹H-RMN: (D₂O) 0.88 - 1.75, m, 6H, 4H a partir de CCH₂ y 3H a
5 partir de CCH₃; 1.80 - 2.35, m, 4H, CCH₂; 2.90 - 3.70, m, 4H, 2H a partir de NCH₂ y 2H a partir de NCH.

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo F, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se
10 obtiene el compuesto de la fórmula:



15

en la forma de un clorhidrato.

¹H-RMN: (D₂O) 1.20 - 1.65, m, 4H, CCH₂; 1.80 - 2.22, m, 4H, CCH₂; 3.00 - 3.20, m, 1H, NCH; 3.22 - 3.52, m, 1H, NCH; 3.88
20 - 4.20, m, 2H, NCH₂; 4.98 - 5.40, m, 2H, C=CH₂; 5.55 - 5.88, m, 1 H, CH=C.

Ejemplo G

4-amino-N-[trans-4-((1-metilhidrazino)iminometil)aminociclohexil]-bencensulfonamida.

a) Derivado de bencilideno de la N-[4-[trans-4-((1-metilhidrazino)iminometil)]-aminociclohexil-
25 metilhidrazino)iminometil)]-aminociclohexil-

sulfamoil)-fenil]-acetamida.

Se agregan 2.37 mililitros de N,O-bis-(trimetilsilil)-acetamida a una suspensión de 0.5 gramos del derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina en AcCN. La solución obtenida se trata con 0.378 gramos de cloruro de 4-acetilamino-bencensulfonilo, y se agita a temperatura ambiente. A la mezcla obtenida, se le agregan 3.49 mililitros de H₂O/AcCN, y el precipitado formado se filtra, se lava, y se seca. Se obtiene el derivado de bencilideno de la N-[4-[trans-4-((1-metilhidrazino)iminometil)]aminociclohexilsulfamoil)-fenil]acetamida.

b) 4-amino-N-[trans-4-((1-metilhidrazino)iminometil)aminociclohexil]-bencen-sulfonamida.

Una mezcla de 0.62 gramos del derivado de bencilideno de la N-[4-[trans-4-((1-metilhidrazino)iminometil)]aminociclohexilsulfamoil)fenil]acetamida, se trata con 3.4 mililitros de HCl 1N y H₂O. La solución acuosa obtenida se concentra y se seca. Se obtiene la 4-amino-N-[trans-4-((1-metilhidrazino)iminometil)aminociclohexil]-bencen-sulfonamida en la forma de un diclorhidrato.

¹H-RMN: 1.10 - 1.40, m, 4H, CCH₂; 1.50 - 1.80, m, 4H, CCH₂; 2.65 - 2.90, m, 1H, NCH; 3.10, s, 3H, NCH₃; 3.20 - 3.50, m, 1H, NCH; 6.85, d, J = 4 Hz, 2H, H aromático; 7.52, d, J = 4 Hz, 2H, H aromático.

Ejemplo H

3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-2,3-dimetil-guanidina.

a) Terbutiléster del ácido [trans-4-(3-amino-3-metil-tioureido)ciclohexil]carbámico.

5 Se agregan 0.49 mililitros de metilhidrazina a una solución de 2 gramos de terbutiléster del ácido (trans-4-isotiocianato-ciclohexil)carbámico. La mezcla obtenida se agita a temperatura ambiente, y se agrega éter de petróleo. El precipitado formado se filtra, se lava, y se seca. Se
10 obtiene el terbutiléster del ácido [trans-4-(3-amino-3-metil-tioureido)ciclohexil]carbámico.

b) Terbutiléster del ácido [trans-4-(3-amino-2,3-dimetil-isotioureido)ciclohexil]-carbámico.

15 Una suspensión de 1.17 gramos de terbutiléster del ácido [trans-4-(3-amino-3-metil-tioureido)-ciclohexil]-carbámico en 30 mililitros de MeOH, se trata con 0.34 mililitros de yoduro de metilo; la mezcla obtenida se pone a reflujo, y se evapora el solvente. El residuo de la
20 evaporación obtenido se suspende en H₂O y se trata con un intercambiador de iones básico fuerte en la forma de cloruro. La mezcla obtenida se agita a temperatura ambiente, el intercambiador de iones se filtra, y el filtrado obtenido se liofiliza. Se obtiene el terbutiléster del ácido [trans-4-(3-amino-2,3-dimetil-isotioureido)ciclohexil]carbámico en la
25 forma de un clorhidrato.

- c) Derivado de bencilideno del terbutiléster del ácido [trans-4-(3-amino-2,3-dimetil-isotioureido)-ciclohexil]-carbámico.

Se agregan 1.3 mililitros de HCl 2N y 0.15 mililitros de benzaldehído, a una solución de 0.40 gramos de terbutiléster del ácido [trans-4-(3-amino-2,3-dimetil-isotioureido)ciclohexil]carbámico en la forma de un clorhidrato en 20 mililitros de H₂O y 30 mililitros de AcCN. La mezcla obtenida se agita, el AcCN se evapora, y la solución obtenida se extrae con éter. El pH de la fase acuosa obtenida se ajusta a un pH de 7, y el precipitado formado se filtra, se lava, y se seca. Se obtiene el derivado de bencilideno del terbutiléster del ácido [trans-4-(3-amino-2,3-dimetil-isotioureido)ciclohexil]carbámico en la forma de un clorhidrato.

- d) Derivado de bencilideno del terbutiléster del ácido [trans-4-(1-metilhidrazino)(metiliminometil)aminociclohexil]carbámico.

Una suspensión de 0.2 gramos del derivado de bencilideno del terbutiléster del ácido [trans-4-(3-amino-2,3-dimetil-isotioureido)ciclohexil]carbámico en la forma de un clorhidrato, se trata con 0.126 mililitros de metilamina (33 por ciento en EtOH absoluto), y se agita. Se evapora el solvente de la mezcla obtenida, y se obtiene el derivado de bencilideno del terbutiléster del ácido [trans-4-(1-metilhidrazino)(metiliminometil)aminociclohexil]carbámico.

e) Derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-2,3-dimetil-guanidina.

Se agregan 10 mililitros de ácido trifluoroacético a una solución de 0.2 gramos del derivado de bencilideno del terbutiléster del ácido [trans-4-(1-metilhidrazino)(metiliminometil)aminociclohexil]carbámico en 10 mililitros de CH_2Cl_2 a 0°C . La mezcla obtenida se agita a temperatura ambiente, se evapora el solvente, y se obtiene el derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-2,3-dimetil-guanidina en la forma de un trifluoroacetato.

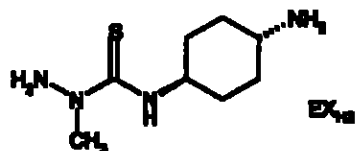
f) 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-2,3-dimetil-guanidina.

Se agregan 1.6 mililitros de HCl 1N a una solución de 0.2 gramos del derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-amino-ciclohexil)-2,3-dimetil-guanidina en la forma de un trifluoroacetato en H_2O (se separa el benzaldehído). Se concentra el volumen de la mezcla obtenida, y se agregan 20 mililitros de un intercambiador de iones básico fuerte en la forma de cloruro. La mezcla obtenida se agita y se filtra, y se evapora el solvente del filtrado obtenido. Se obtiene la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-2,3-dimetil-guanidina en la forma de un diclorhidrato.

^1H -RMN: 1.30 - 1.65, m, 4H, CCH_2 ; 1.78 - 2.15, m, 4H, CCH_2 ; 2.70 - 3.00, m, 4H, 3H a partir de NCH_3 y 1H a partir de NCH; 3.14, s, 3H, NCH_3 ; 3.22 - 3.55, m, 1H, NCH; 8.19, b, 3H, NH.

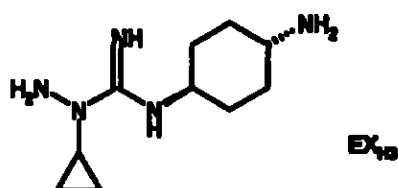
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo H, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos de las fórmulas EX_{H2}, EX_{H3}, y EX_{H4} en la forma de un clorhidrato:

5



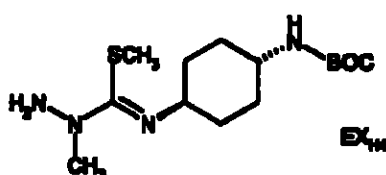
¹H-RMN: (DMSO-d₆/D₂O) 1.20 - 1.50, m, 4H, CCH₂; 1.78 - 2.02, m, 4H, CCH₂; 2.80 - 3.10, m, 1H, NCH; 3.40, s, 3H, NCH₃; 3.80 - 4.05, m, 1H, NCH.

10



(el grupo protector de BOC se remueve con HCl en MeOH).

15



¹H-RMN: 1.00 - 1.92, m, 17H, 9H a partir de CCH₃ y 8H a partir de CCH₂; 2.56, s, 3H, SCH₃; 3.00 - 3.25, m, 1H, NCH; 3.51, s, 3H, NCH₃; 3.68 - 3.92, m, 1H, NCH (el grupo protector de BOC se remueve con ácido trifluoroacético).

20

Ejemplo I

[3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil]-urea.

a) Terbutiléster del ácido [trans-4-(3-amino-3-metil-ureido)ciclohexil-carbámico.

25

Una solución de 0.435 gramos de clorhidrato de terbutiléster del ácido [trans-4-(3-amino-2,3-dimetil-iso-tioureido)ciclohexil]-carbámico se trata con 0.18 mililitros de NH_3 (2M en EtOH), y la mezcla obtenida se pone a reflujo y se agita a temperatura ambiente. Se evapora el solvente de la mezcla obtenida, y se obtiene el terbutiléster del ácido [trans-4-(3-amino-3-metil-ureido)ciclohexil]-carbámico.

^1H -RMN: 1.00 - 1.50, m, 13H, 9H a partir de CCH_3 y 4H a partir de CCH_2 ; 1.60 - 1.90, m, 4H, CCH_2 ; 3.08, s, 3H, NCH_3 ; 3.25 - 3.80, m, 2H, NCH.

b) [3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil]-urea.

Una mezcla de 0.34 gramos de terbutiléster del ácido [trans-4-(3-amino-3-metil-ureido)ciclohexil]-carbámico en 15 mililitros de MeOH y 2 mililitros de HCl 2N (en MeOH), se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evapora el solvente de la mezcla obtenida, el residuo de la evaporación se trata con H_2O , y se ajusta el pH de la mezcla obtenida con HCl 2N hasta un pH de 2. El precipitado formado se filtra. El filtrado obtenido se liofiliza. Se obtiene la [3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil]-urea en la forma de un diclorhidrato.

Ejemplo J

3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-1,2-dimetil-guanidina.

a) Benciléster del ácido (4-metilamino-ciclohexil)-

carbámico.

Se agrega por goteo una mezcla de 3.31 mililitros de metilamina (33 por ciento en EtOH absoluto), 4.63 mililitros de ácido acético, y 75 mililitros de MeOH, a una
5 solución de 10 gramos de benciléster del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico en 27 mililitros de MeOH. A la mezcla obtenida se le agrega una solución de 5 gramos de ciano-borohidruro de sodio en 25 mililitros de MeOH, y la mezcla obtenida se agita durante 72 horas a temperatura ambiente. Se
10 evapora el solvente de la mezcla obtenida, se agregan 45 mililitros de NaOH 1N, y la mezcla obtenida se mantiene a 60°C durante 40 minutos. La mezcla obtenida se extrae con CH₂Cl₂, la capa orgánica obtenida se seca, y el solvente se evapora. El residuo de la evaporación obtenido se trata con
15 142 mililitros de 2-metoxi-2-metil-propano, y la suspensión obtenida se pone a reflujo durante 30 minutos. La mezcla obtenida se filtra. Se obtiene el benciléster del ácido (4-metilamino-ciclohexil)carbámico en donde está enriquecido el benciléster del ácido (4-trans-metilamino-ciclohexil)-
20 carbámico (precipitado), y el benciléster del ácido (4-metilamino-ciclohexil)-carbámico en donde está enriquecido el benciléster del ácido (4-cis-metilamino-ciclohexil)-carbámico (filtrado). Se evapora el solvente de la muestra que comprende benciléster de ácido (4-cis-metilamino-ciclohexil)-
25 carbámico enriquecido.

Cada muestra enriquecida obtenida se trata con 50 mililitros de HCl 2M, la suspensión obtenida se filtra, el pH del filtrado obtenido se ajusta a un pH de 11.8, y la mezcla obtenida se extrae con CH_2Cl_2 . Se evapora el solvente de la fase orgánica obtenida. Se obtienen 2 productos, es decir,

a. en donde el benciléster del ácido (trans-4-metilamino-ciclohexil)-carbámico está enriquecido

b. en donde el benciléster del ácido (cis-4-metilamino-ciclohexil)-carbámico está enriquecido.

b) Benciléster del ácido [4-(1,3-dimetil-tioureido)-ciclohexil]-carbámico.

Una solución de 0.14 gramos de isotiocianato de metilo en 7 mililitros de CH_2Cl_2 , se agrega por goteo a una solución de 0.5 gramos del benciléster del ácido (trans-4-metilamino-ciclohexil)-carbámico en 10 mililitros de CH_2Cl_2 ; la mezcla obtenida se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, y se evapora el solvente de la mezcla obtenida. Se obtiene el benciléster del ácido [4-(1,3-dimetil-tioureido)-ciclohexil]-carbámico.

c) Benciléster del ácido [4-(1,2,3-trimetil-isotioureido)-ciclohexil]-carbámico.

Se agregan 0.18 mililitros de yoduro de metilo a una solución de 0.64 gramos de benciléster del ácido [4-(1,3-dimetil-tioureido)-ciclohexil]-carbámico en 30 mililitros de

AcCN. La mezcla obtenida se pone a reflujo durante 2.5 horas, y se evapora el solvente. Se obtiene el benciléster del ácido [4-(1,2,3-trimetil-isotioureido)-ciclohexil]-carbámico en la forma de un yodhidrato.

- 5 d) Benciléster del ácido [4-(3-amino-1,2-dimetil-guanidino)ciclohexil]-carbámico.

0.84 gramos de benciléster del ácido [4-(1,2,3-trimetil-isotioureido)-ciclohexil]-carbámico en la forma de un yodhidrato, se agitan con 10 mililitros de un intercambiador de iones básico fuerte en la forma de cloruro. La suspensión 10 obtenida se filtra, y el filtrado obtenido se liofiliza. El liofilizado se trata con 15 mililitros de EtOH, y con 0.08 mililitros de monohidrato de hidrazina. La mezcla obtenida se pone a reflujo durante 2.5 horas, y se evapora el solvente de 15 la mezcla obtenida. Se obtiene el benciléster del ácido [4-(3-amino-1,2-dimetil-guanidino)-ciclohexil]-carbámico en la forma de un clorhidrato.

- e) 3-amino-1-(4-aminociclohexil)-1,2-dimetil-guanidina

Una solución de 0.50 gramos de benciléster del 20 ácido [4-(3-amino-1,2-dimetil-guanidino)ciclohexil]carbámico en la forma de un clorhidrato en 25 mililitros de CH_2Cl_2 , se trata con 0.77 mililitros de tribromuro de boro. La mezcla obtenida se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, el precipitado formado se filtra y se lava con CH_2Cl_2 . El 25 precipitado obtenido se disuelve en H_2O , se trata con 10

mililitros de un intercambiador de iones básico fuerte en la forma de cloruro, y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra el intercambiador de iones de la mezcla obtenida, y se evapora el solvente del filtrado obtenido. Se
5 obtiene la 3-amino-1-(4-amino-ciclohexil)-1,2-dimetil-guanidina en la forma de un diclorhidrato. La proporción *trans/cis* es de aproximadamente 0.7:0.3 (estimación de datos de ^1H -RMN).

10 Ejemplo K

3-amino-1-(*cis*-4-aminociclohexil)-1,2,3-trimetil-guanidina.

a) Derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(*cis*-4-aminociclohexil)-1,2-dimetil-guanidina.

Una solución de 1.73 gramos de 3-amino-1-(*cis*-4-aminociclohexil)-1,2-dimetil-guanidina en la forma de un
15 diclorhidrato en 40 mililitros de H_2O , se acidifica con HCl 2M, y se trata con 0.88 mililitros de benzaldehído. La mezcla obtenida se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, y se extrae el exceso de benzaldehído con dietiléter. Se
20 obtiene una solución acuosa del derivado de bencilideno crudo de 3-amino-1-(*cis*-4-aminociclohexil)-1,2-dimetil-guanidina en la forma de un clorhidrato, y se somete a cromatografía (LiChroprep RP-18^R, Merck, tamaño de grano de 40 a 63 micras). Se combinan las fracciones que contienen al producto
25 deseado. Se obtiene el derivado de bencilideno de la 3-amino-

1-(cis-4-aminociclohexil)-1,2-dimetil-guanidina en la forma de un monoclóridato. El pH de una solución acuosa del monoclóridato del derivado de bencilideno de 3-amino-1-(cis-4-aminociclohexil)-1,2-dimetil-guanidina se ajusta con NaOH 2M hasta un pH de 13, la mezcla obtenida se extrae con CH₂Cl₂, la fase orgánica obtenida se seca, y el solvente se evapora. Se obtiene el derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(cis-4-aminociclohexil)-1,2-dimetil-guanidina.

b) Derivado de bencilideno de la [cis-4-((hidrazino)-metil-imino-metil)-metil-amino-ciclohexil]-1-N-formamida.

Una mezcla de 1.08 mililitros de ácido fórmico y 0.53 mililitros de anhídrido acético, se agita durante 30 minutos a 0°C (formación de anhídridos mixtos), y se agrega por goteo una solución de 0.54 gramos del derivado de bencilideno de 3-amino-1-(cis-4-aminociclohexil)-1,2-dimetil-guanidina en 1.08 mililitros de ácido fórmico. La mezcla obtenida se agita durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evapora, y el residuo de la evaporación obtenido se trata con 40 mililitros de H₂O. Se ajusta el pH de la solución obtenida con NaOH 2M hasta un pH de 13, y la mezcla obtenida se extrae con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se seca, y el solvente se evapora. Se obtiene el derivado de bencilideno de la [cis-4-((hidrazino)metil-imino-metil)-metil-amino-ciclohexil]-1-N-formamida.

c) Derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(cis-4-amino-ciclohexil)-1,2,3-trimetil-guanidina.

Una mezcla de 0.59 gramos del derivado de bencilideno de la [cis-4-((hidrazino)metil-iminometil)-metil-amino-ciclohexil]-1-N-formamida en 40 mililitros de AcCN y 0.29 mililitros de yoduro de metilo, se pone a reflujo durante 4 horas, y se evapora el solvente de la mezcla obtenida. El residuo de la evaporación obtenido se trata con 40 mililitros de H₂O y 10 mililitros de un intercambiador de iones básico fuerte en la forma de cloruro. La suspensión obtenida se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, el intercambiador de iones se filtra, y al filtrado obtenido se le agregan 5 mililitros de HCl 2M. La solución obtenida se somete a destilación con vapor durante 4 horas (remoción completa del grupo formilo, y remoción parcial del grupo protector de bencilideno). Con el objeto de proteger completamente de nuevo al grupo hidrazino, la solución obtenida se agita con 0.38 mililitros de benzaldehído durante 2 horas a temperatura ambiente, y se extrae tres veces con dietiléter. La solución acuosa obtenida se somete a cromatografía (LiChroprep RP¹⁸). Se combinan las fracciones que contienen al producto deseado, se evapora el solvente, y se obtiene el derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(cis-4-aminociclohexil)-1,2,3-trimetil-guanidina en la forma de un clorhidrato.

d) 3-amino-1-(cis-4-aminociclohexil)-1,2,3-trimetil-guanidina.

Se destila el benzaldehído a partir de una mezcla del derivado de bencilideno de 0.32 gramos de 3-amino-1-(cis-4-aminociclohexil)-1,2,3-trimetil-guanidina en la forma de un clorhidrato en 5 mililitros de HCl y H₂O. Se evapora el solvente de la mezcla obtenida, y se obtiene la 3-amino-1-(cis-4-aminociclohexil)-1,2,3-trimetil-guanidina en la forma de un diclorhidrato.

10

Ejemplo L

3-amino-1-(trans-4-etilaminociclohexil)-3-metil-guanidina y 3-amino-1-(trans-4-dietilaminociclohexil)-3-metil-guanidina.

a) Derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-etilaminociclohexil)-3-metil-guanidina y derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-dietilaminociclohexil)-3-metil-guanidina.

Una solución de 0.73 gramos del derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-3-metil-guanidina y 0.47 mililitros de N-etildi-isopropilamina en 40 mililitros de AcCN, se trata con 0.28 mililitros de yoduro de etilo. La mezcla obtenida se pone a reflujo durante 6 horas, y se evapora el solvente. Se obtiene una mezcla de 3-amino-1-(trans-4-etilaminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un diclorhidrato y 3-amino-1-(trans-4-dietil-

20

25

aminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un diclorhidrato.

- b) Derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-etilaminociclohexil)-3-metil-guanidina y derivado de bencilideno de 3-amino-1-(trans-4-dietil-amino-ciclohexil)-3-metil-guanidina.

Una solución de 1.29 gramos de una mezcla de 3-amino-1-(trans-4-etilaminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un diclorhidrato y 3-amino-1-(trans-4-dietilaminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un diclorhidrato se trata con 15 mililitros de un intercambiador de iones básico fuerte en la forma de cloruro; la suspensión obtenida se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, el intercambiador de iones se filtra, y el filtrado obtenido se acidifica con HCl 2M y se somete a cromatografía (LiChroprep RP¹⁸). Se eluyen dos productos, y se obtienen el derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-etilaminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un clorhidrato y el derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-dietilaminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un clorhidrato.

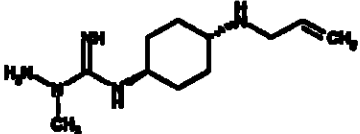
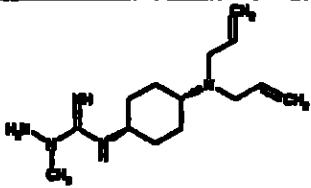
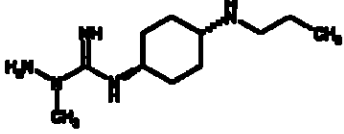
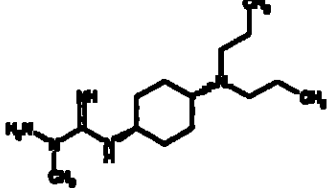
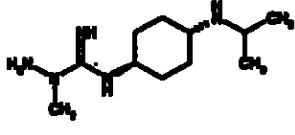
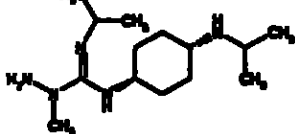
- c) 3-amino-1-(trans-4-dietilaminociclohexil)-3-metil-guanidina.

La remoción del grupo protector de bencilideno a partir del derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-dietilaminociclohexil)-3-metil-guanidina en la forma de un

clorhidrato se lleva a cabo de acuerdo con el método del Ejemplo K d).

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo L, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos L1 a L6 de la siguiente Tabla 7 en la forma de un clorhidrato:

TABLA 7

EJ	Compuesto de la fórmula
L1	
L2	
L3	
L4	
L5	
L6	

Ejemplo M**3-amino-1-(trans-4-aminociclohexil)-1-metil-guanidina.**

a) [(trans-4-benciliden-amino)-ciclohexil]-metil-
cianamida.

5 Se agregan 2 mililitros de benzaldehído a 2.53
gramos de trans-N-metil-ciclohexan-1,4-diamina en 80
mililitros de tolueno en una sola porción. La mezcla obtenida
se pone a reflujo durante 4 horas, se enfría a temperatura
ambiente, se agregan 6.9 mililitros de N-etil-di-isopropil-
10 amina, y se agrega por goteo una solución de 2.09 gramos de
bromuro de cianógeno en 10 mililitros de tolueno. La mezcla
obtenida se agita durante la noche a temperatura ambiente. Si
filtra el precipitado formado, se evapora el solvente del
filtrado obtenido, y el residuo de la evaporación obtenido se
15 trata con H₂O y se extrae con dietiléter. Se seca la capa
orgánica obtenida, y se evapora el solvente. Se obtiene la
[(trans-4-benciliden-amino)-ciclohexil]-metil-cianamida.

b) 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-metil-tiourea.

 Se agregan 20 mililitros de EtOH saturado con 3
20 gramos de H₂S a una solución de 4.23 gramos de [(trans-4-
benciliden-amino)-ciclohexil]metil-cianamida y 4.1 mililitros
de trietilamina en 60 mililitros de EtOH. La mezcla obtenida
se calienta en una autoclave durante 4 horas a 120°C. Se
remueve el solvente y el exceso de H₂S de la mezcla obtenida
25 mediante destilación. El residuo de la destilación obtenido

se trata con 20 mililitros de HCl 2M y 10 mililitros de H₂O, y se agregan 50 mililitros de un intercambiador de iones básico fuerte en la forma de cloruro. La suspensión obtenida se agita durante 1 hora, el intercambiador de iones se
5 filtra, y el filtrado ácido obtenido se somete a cromatografía (LiChroprep RP-18^R, Merck, tamaño de grano de 40 a 63 micras). Se obtiene la 1-(trans-4-amino-ciclohexil)-1-metil-tiourea en la forma de un clorhidrato.

c) 1-(trans-4-aminociclohexil)-1,2-dimetil-isotiourea.

10 Una mezcla de 0.6 gramos de 1-(trans-4-amino-ciclohexil)-1-metil-tiourea en la forma de un clorhidrato en 30 mililitros de MeOH y 0.22 mililitros de yoduro de metilo, se pone a reflujo durante 2 horas; se evapora el solvente, y se obtiene la 1-(trans-4-aminociclohexil)-1,2-dimetil-isotiourea
15 en la forma de un clorhidrato y un yodhidrato.

d) 3-amino-1-(trans-4-amino-ciclohexil)-1-metil-guanidina.

Una solución de 0.50 gramos de 1-(trans-4-amino-ciclohexil)-1,2-dimetil-isotiourea en la forma de un
20 clorhidrato y un yodhidrato en 40 mililitros de EtOH, se trata con 0.15 mililitros de monohidrato de hidrazina, y la mezcla obtenida se pone a reflujo durante 2 horas. Se evapora el solvente de la mezcla obtenida, el residuo de la evaporación obtenido se trata con 20 mililitros de H₂O, y a
25 la mezcla obtenida se le agregan 10 mililitros de un

intercambiador de iones básico fuerte en la forma de cloruro. La suspensión obtenida se agita durante 1 hora, se filtra el intercambiador de iones, se evapora el solvente del filtrado obtenido, y se obtiene la 3-amino-1-(trans-4-amino-ciclohexil)-1-metil-guanidina en la forma de un diclorhidrato.

Ejemplo N

3-amino-1-(trans-4-amino-ciclohexil)-1,3-dimetil-guanidina.

10 a) Derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-amino-ciclohexil)-1-metil-guanidina.

Una solución de 0.79 gramos de 3-amino-1-(trans-4-amino-ciclohexil)-1-metil-guanidina en la forma de un diclorhidrato en 20 mililitros de H_2O , se trata con 0.46 mililitros de benzaldehído, y la mezcla obtenida se agita durante la noche. La mezcla obtenida se extrae con dietil-éter, y la capa acuosa obtenida se somete a cromatografía. Se eluye el producto, y se combinan las fracciones deseadas; se ajusta el pH de la solución obtenida con NaOH 2M hasta un pH de 13, y la mezcla obtenida se extrae con CH_2Cl_2 . Se seca la 20 capa orgánica obtenida, y se evapora el solvente. Se obtiene el derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-amino-ciclohexil)-1-metil-guanidina.

b) Derivado de bencilideno de la [trans-4-((hidrazino)iminometil)metilaminociclo-hexil]-acetamida.

25 Se agregan 0.06 mililitros de cloruro de acetilo a

una suspensión de 0.22 gramos del derivado de bencilideno de la 3-amino-1-(trans-4-amino-ciclohexil)-1-metil-guanidina y 0.08 gramos de K_2CO_3 en 15 mililitros de CH_2Cl_2 ; la mezcla obtenida se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, y se evapora el solvente. El residuo de la evaporación obtenido se trata con 20 mililitros de H_2O , y se ajusta el pH de la solución obtenida con NaOH 2M hasta un pH de 13. La mezcla obtenida se extrae con CH_2Cl_2 , se seca, y el solvente se evapora. Se obtiene el derivado de bencilideno de la [trans-4-((hidrazino)-iminometil)metilaminociclohexil]-acetamida.

c) Derivado de bencilideno de la [trans-4-((1-metil-hidrazino)imino-metil)metil-amino-ciclohexil]-acetamida.

Una mezcla de 0.23 gramos del derivado de bencilideno de la [trans-4-((hidrazino)imino-metil)metil-amino-ciclohexil]-acetamida, 20 mililitros de AcCN, y 0.1 mililitros de yoduro de metilo, se pone a reflujo durante 4 horas. Se evapora el solvente de la mezcla obtenida, y se obtiene el derivado de bencilideno de la [trans-4-((1-metil-hidrazino)imino-metil)-metil-amino-ciclohexil]-acetamida en la forma de un yodhidrato.

d) 3-amino-1-(trans-4-amino-ciclohexil)-1,3-dimetil-guanidina.

A 0.30 gramos del derivado de bencilideno de la [trans-4-((1-metil-hidrazino)imino-metil)metil-amino-

ciclohexil]-acetamida en la forma de un yodhidrato en 20 mililitros de H_2O , se les agrega un intercambiador de iones básico fuerte, y la suspensión obtenida se agita durante 1 hora. Se filtra el intercambiador de iones, y se agregan 5 mililitros de HCl 2M al filtrado obtenido.

La mezcla obtenida se somete a destilación con vapor (se remueven ambos grupos protectores, es decir, el bencilideno y el grupo acetilo), se evapora el solvente de la mezcla obtenida, y se obtiene la 3-amino-1-(trans-4-amino-ciclohexil)-1,3-dimetil-guanidina en la forma de un diclorhidrato.

Espectros de 1H -RMN

(200 MHz, en $DMSO-d_6$,

a menos que se informe de otra manera)

2 1.40 - 2.12, m, 8H, CCH_2 ; 3.10 - 3.30, m, 1H, NCH; 3.35, s, 3H, NCH_3 ; 3.55 y 4.54, Cuarteto AB, $J = 18$ Hz, 2H, SCH_2 ; 3.75 - 3.95, m, 1H, NCH; 5.15, d, $J = 5$ Hz, 1H, β -lactama; 5.77, d, $J = 55$ Hz, 2H, CH_2F ; 5.78, dd, $J = 5$ Hz y 8 Hz, 1H, β -lactama; 8.12, s, 1H, $CH=N$; 9.86, d, $J = 8$ Hz, 1 H, NH.

3 1.06, t, $J = 5$ Hz, 3H, CH_3 ; 1.32 - 1.70, m, 4H, CCH_2 ; 1.75 - 2.12, m, 4H, CCH_2 ; 2.88 - 3.10, m, 1H, NCH; 3.48 - 3.72, m, 2H, 1H a partir de SCH_2 y 1H a partir de NCH;

3.98, m, 2H, NCH₂; 4.24, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.14, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.79, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.77, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 8.12, s, 1H, CH=N; 9.84, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

4 (en D₂O) 1.28 - 1.65, m, 4H, CCH₂; 1.80 - 2.10, m, 4H, CCH₂; 2.82 - 3.08, m, 1H, NCH; 3.32 - 3.60, m, 2H, 1H a partir de NCH₂ y 1H a partir de SCH₂; 4.14, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.09, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.69, d, 1H, β-lactama; 6.65, s, 1H, CH-tiazol; 8.21, s, 1H, CH=N.

5 1.35 - 1.68, m, 4H, CCH₂; 1.78 - 2.12, m, 4H, CCH₂; 2.82 - 3.06, m, 1H, NCH; 3.35, s, 3H, NCH₃; 3.50 - 3.80, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 3.90, s, 3H, OCH₃; 4.58, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.28, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.90, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 6.85, s, 1H, CH-tiazol; 8.08, s, 1H, CH=N; 9.79, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

6 1.30 - 1.70, m, 4H, CCH₂; 1.82 - 2.08, m, 4H, CCH₂; 2.88 - 3.10, m, 1H, NCH; 3.40 - 3.68, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 4.42 - 4.78, m, 3H, 2H a partir de NCH₂ y 1H a partir de SCH₂; 4.92 - 5.35, m, 3H,

91

1H a partir de β -lactama y 2H a partir de $\text{CH}_2=\text{C}$; 5.52 - 6.04, m, 4H, 1H a partir de β -lactama, 1H a partir de $\text{C}=\text{CH}=\text{C}$ y 2H a partir de CH_2F ; 8.08, s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$; 9.84, d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H, NH.

5

7 1.15 - 1.50, m, 4H, CCH_2 ; 1.60 - 1.82, m, 2H, CCH_2 ; 1.88 - 2.20, m, 2H, CCH_2 ; 3.00 - 3.30, m, 1H, NCH; 3.45 - 3.75, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH_2 ; 4.52, parte del Cuarteto AB, $J = 18 \text{ Hz}$, 1H, SCH_2 ; 5.28, d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H, β -lactama; 5.78, d, $J = 55 \text{ Hz}$, 2H, CH_2F ; 5.92, dd, $J = 5 \text{ Hz}$ y 8 Hz , 1H, β -lactama; 8.32, s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$; 9.82, d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H, NH.

10

8 1.28 - 1.62, m, 4H, NCH_2 ; 1.78 - 2.12, m, 4H, NCH_2 ; 2.88 - 3.12, m, 1H, NCH; 3.40 - 3.70, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH_2 ; 4.48, parte del Cuarteto AB, $J = 18 \text{ Hz}$, 1H, SCH_2 ; 5.27, d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H, β -lactama; 5.77, d, $J = 55 \text{ Hz}$, 2H, CH_2F ; 5.90, dd, $J = 5 \text{ Hz}$ y 8 Hz , 1H, β -lactama; 8.28, s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$; 10.82, d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, NH.

15

20

9 1.20 - 1.65, m, 4H, CCH_2 ; 1.90 - 2.12, m, 4H, CCH_2 ; 2.75, b, 6H, NCH_3 ; 3.00 - 3.60, m, 3H, 2H a partir de NCH y 1H a partir de SCH_2 ; 4.32, parte del Cuarteto AB, $J = 18 \text{ Hz}$, 1H, SCH_2 ; 5.22, d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H, β -lactama; 5.79, d,

25

92

$J = 55 \text{ Hz}$, 2H, CH_2F ; 5.80, dd, $J = 5 \text{ Hz}$ y 8 Hz , 1H, β -lactama; 8.22, s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$; 9.78, d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, NH.

- 10 1.30 - 1.70, m, 4H, CCH_2 ; 1.92 - 2.32, m, 4H, CCH_2 ; 3.05, b, 9H, NCH_3 ; 3.20 - 3.68, m, 3H, 2H a partir de NCH y 1H a partir de SCH_2 ; 4.48, parte del Cuarteto AB, $J = 18 \text{ Hz}$, 1H, SCH_2 ; 5.28, d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H, β -lactama; 5.78, d, $J = 55 \text{ Hz}$, 2H, CH_2F ; 5.94, dd, $J = 5 \text{ Hz}$ y 8 Hz , 1H, β -lactama; 8.30, s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$; 9.84, d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, NH.
- 5
- 10 1.15 - 1.58, m, 4H, CCH_2 ; 1.65 - 2.30, m, 4H, CCH_2 ; 2.92, s, 3H, NCH_3 ; 3.08 - 3.75, m, 3H, 2H a partir de NCH y 1H a partir de SCH_2 ; 4.48, parte del Cuarteto AB, $J = 18 \text{ Hz}$, 1H, SCH_2 ; 5.32, d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H, β -lactama; 5.77, d, $J = 55 \text{ Hz}$, 2H, CH_2F ; 5.95, dd, $J = 5 \text{ Hz}$ y 8 Hz , 1H, β -lactama; 8.52, s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$; 9.82, d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, NH.
- 15
- 12 1.40 - 1.75, m, 4H, CCH_2 ; 1.92 - 2.32, m, 4H, CCH_2 ; 3.04, b, 9H, NCH_3 ; 3.25 - 3.80, m, 6H, 3H a partir de NCH_3 y 2H a partir de NCH y 1H a partir de SCH_2 ; 4.58, parte del Cuarteto AB, $J = 18 \text{ Hz}$, 1H, SCH_2 ; 5.27, d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H, β -lactama; 5.78, d, $J = 55 \text{ Hz}$, 2H, CH_2F ; 5.96, dd, $J = 5 \text{ Hz}$ y 8 Hz , 1H, β -lactama; 8.07, s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$; 9.86, d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, NH.
- 20
- 13 1.10 - 1.45, m, 4H, CCH_2 ; 1.55 - 1.88, m, 4H, CCH_2 ; 2.65 - 2.95, m, 1H, NCH; 3.28, s, 3H, NCH_3 ; 3.32 - 3.60, m,
- 25

2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 4.50, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.26, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.77, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.96, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 6.60, d, J = 9 Hz, 2H, H aromático; 7.42, d, J = 9 Hz, 2H, H aromático; 8.07, s, 1H, CH=N; 9.75, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

14 1.30 - 1.58, m, 2H, CCH₂; 1.62 - 1.88, m, 4H, CCH₂; 2.00 - 2.22, m, 2H, CCH₂; 2.54, s, 3H, NCH₃; 2.72 - 3.10, m, 7H, 6H a partir de NCH₃ y 1H a partir de NCH; 3.48 - 3.72, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 4.10, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.28, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.77, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.94, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 8.47, s, 1H, CH=N; 9.84, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

15 1.30 - 1.70, m, 4H, CCH₂; 1.72 - 2.10, m, 4H, CCH₂; 2.70 - 3.10, m, 4H, 3H a partir de NCH₃ y 1H a partir de NCH; 3.35 - 3.70, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 3.50, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.28, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 8.55, s, 1H, CH=N; 9.85, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

16 1.32 - 1.70, m, 4H, CCH₂; 1.80 - 2.20, m, 4H, CCH₂; 2.70, b, 6H, NCH₃; 2.88, d, 3H, NCH₃; 3.00 - 3.20, m, 1H, NCH;

3.38 - 3.70, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 4.52, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.29, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.78, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.94, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 8.28, b, 2H, NH₂; 8.63, s, 1H, CH=N; 9.84, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

17 1.40 - 1.70, m, 4H, CCH₂; 1.88 - 2.30, m, 4H, CCH₂; 2.88, d, 3H, NCH₃; 3.08, b, 9H, NCH₃; 3.20 - 3.80, m, 3H, 2H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 4.51, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.29, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.78, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.95, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 8.30, b, 2H, NH₂; 8.68, s, 1H, CH=N; 9.84, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

15

18 1.10 - 2.22, m, 8H, CCH₂; 2.90, d, 3H, NCH₃; 3.08 - 3.32, m, 1H, NCH; 3.40 - 3.80, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 3.54, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.30, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.77, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.96, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 8.52, s, 1H, CH=N; 9.86, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

20

19 1.30 - 1.75, m, 8H, CCH₂; 1.80 - 2.20, m, 8H, CCH₂; 2.80 - 3.20, m, 2H, NCH; 3.28, s, 3H, NCH₃; 3.40 - 3.75, m, 3H, 2H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 4.20,

25

95

parte del Cuarteto AB, $J = 18$ Hz, 1H, SCH₂; 5.15, d, $J = 5$ Hz, 1H, β -lactama; 5.76, dd, $J = 5$ Hz y 8 Hz, 1H, β -lactama; 5.79, d, $J = 55$ Hz, 2H, CH₂F; 8.09, s, 1H, CH=N; 9.84, d, $J = 8$ Hz, 1H, NH.

5

20 1.02 - 2.20, m, 8H, CCH₂; 2.90 - 3.18, m, 1H, NCH; 3.32, s, 3H, NCH₃; 3.42 - 3.78, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 3.55, parte del Cuarteto AB, $J = 18$ Hz, 1H, SCH₂; 5.28, d, $J = 5$ Hz, 1H, β -lactama; 5.78, d, $J = 55$ Hz, 2H, CH₂F; 5.94, dd, $J = 5$ Hz y 8 Hz, 1H, β -lactama; 8.12, s, 1H, CH=N; 9.82, d, $J = 8$ Hz, 1H, NH.

10

21 1.10 - 2.22, m, 8H, CCH₂; 3.00 - 3.18, m, 1H, NCH; 3.35, b, 3H, NCH₃; 3.45 - 3.82, m, 1.5H, 1H a partir de SCH₂ y 0.5H a partir de NCH; 4.10 - 4.30, m, 0.5H, NCH; 3.54, parte del Cuarteto AB, $J = 18$ Hz, 0.5H, SCH₂; 3.62, parte del Cuarteto AB, $J = 18$ Hz, 0.5H, SCH₂; 5.12 - 5.22, m, 1H, β -lactama; 5.70 - 5.85, m, 1H, β -lactama; 5.78, d, $J = 5$ Hz, 2H, CH₂F; 8.10, b, 1H, CH=N; 9.77, d, $J = 8$ Hz, 1H, NH.

15

20

22 1.08 - 1.62, m, 4H, CCH₂; 1.70 - 2.25, m, 4H, CCH₂; 2.90 - 3.20, m, 1H, NCH; 3.32, b, 3H, NCH₃; 3.42 - 3.82, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 4.45 - 4.70, m, 1H, SCH₂; 5.10 - 5.28, m, 1H, β -lactama; 5.65 -

25

5.90, m, 1H, β -lactama; 5.78, d, $J = 55$ Hz, 2H, CH_2F ;
8.10, b, 1H, $\text{CH}=\text{N}$; 9.85, d, $J = 8$ Hz, 1H, NH.

23 1.30 - 2.00, m, 7H, CCH_2 ; 2.10 - 2.30, m, 1H, CCH_2 ; 3.25
5 - 3.62, m, 5H, 3H a partir de NCH_3 , 1H a partir de NCH y
1H a partir de SCH_2 ; 3.98 - 4.18, m, 1H, NCH; 4.53,
parte del Cuarteto AB, $J = 18$ Hz, 1H, SCH_2 ; 5.18, d, $J =$
5 Hz, 1H, β -lactama; 5.78, dd, $J = 5$ Hz y 8 Hz, 1H, β -
lactama; 5.79, d, $J = 55$ Hz, 2H, CH_2F ; 8.11, s, 1H,
10 $\text{CH}=\text{N}$; 9.75, d, $J = 8$ Hz, 1H, NH.

24 1.30 - 1.70, m, 10H, 4H a partir de CCH_2 y 6H a partir
de CCH_3 ; 1.82 - 2.12, m, 4H, CCH_2 ; 2.88 - 3.12, m, 1H,
NCH; 3.29, s, 3H, NCH_3 ; 3.42 - 3.70, m, 2H, 1H a partir
15 de NCH y 1H a partir de SCH_2 ; 4.48, parte del Cuarteto
AB, $J = 18$ Hz, 1H, SCH_2 ; 5.32, d, $J = 5$ Hz, 1H, β -
lactama; 5.98, dd, $J = 5$ Hz y 8 Hz, 1H, β -lactama; 7.06,
s, 1H, CH-tiazol; 8.11, s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$; 9.68, d, $J = 8$ Hz,
1H, NH.

20

25 1.22 - 1.70, m, 4H, CCH_2 ; 1.82 - 2.18, m, 4H, CCH_2 ; 2.88
- 3.18, m, 1H, NCH; 3.45 - 3.80, m, 4H, 3H a partir de
 NCH_3 y 1H a partir de SCH_2 ; 3.96 - 4.28, m, 1H, NCH;
4.48, parte del Cuarteto AB, $J = 18$ Hz, 1H, SCH_2 ; 5.25,
25 d, $J = 5$ Hz, 1H, β -lactama; 5.78, d, $J = 55$ Hz, 2H,

CH₂F; 5.96, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 8.02, s, 1H, CH=N; 9.86, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

- 26 1.30 - 1.60, m, 4H, CCH₂; 1.70 - 2.05, m, 4H, CCH₂; 2.80
5 - 3.05, m, 1 H, NCH; 3.18, s, 3H, NCH₃; 3.38 - 3.68, m, 2H, 1 H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 4.48, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.22, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.76, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.92, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 7.85, s, 1H, CH=N;
10 9.82, d, J = 8 Hz, 1H, NH.
- 27 1.10 - 1.65, m, 4H, CCH₂; 1.72 - 2.25, m, 4H, CCH₂; 2.88
- 3.18, m, 1H, NCH; 3.32, s, 3H, NCH₃; 3.42 - 3.80, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 4.54, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.17, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.77, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β-lactama; 5.78, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 8.10, s, 1H, CH=N; 9.85, d, J = 5 Hz, 1H, NH.
- 20 28 1.28 - 1.68, m, 4H, CCH₂; 1.88 - 2.15, m, 4H, CCH₂; 2.72
- 3.08, m, 4H, 3H a partir de NCH₃ y 1 H a partir de NCH; 3.28, s, 3H, NCH₃; 3.40 - 3.72, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1 H a partir de SCH₂; 4.25, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.27, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.78, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.94, dd, J = 5
- 25

Hz y 8 Hz, 1H, β -lactama; 8.06, s, 1H, CH=N; 9.85, d, J = 8 Hz, 1 H, NH.

29 (500 MHz, CDCl₃/CH₃OD)

5 0.82 - 0.88, m, 2H, CCH₂; 1.32 - 2.14, m, 10H, CCH₂; 2.68 - 2.82, m, 2H, NCH; 3.52 - 3.72, m, 2H, 1H a partir de SCH₂ y 1H a partir de NCH; 4.12, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.15, d, J = 5 Hz, 1H, β -lactama; 5.78, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.96, d, J = 5 Hz, 1H, β -lactama; 8.65, s, 1H, CH=N.

10

30 1.38 - 2.15, m, 8H, CCH₂; 2.78 - 3.10, m, 7H, 6H a partir de NCH₃ y 1H a partir de NCH; 3.35 - 3.70, m, 2H, 1H a partir de SCH₂ y 1H a partir de NCH; 4.11, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.28, d, J = 5 Hz, 1H, β -lactama; 5.77, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.94, dd, J = 5 Hz y 8 Hz, 1H, β -lactama; 8.47, s, 1H, CH=N; 9.85, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

15

20 31 1.28 - 2.10, m, 8H, CCH₂; 2.80 - 3.10, m, 7H, 6H a partir de NCH₃ y 1H a partir de NCH; 3.40 - 3.70, m, 2H, 1H a partir de SCH₂ y 1H a partir de NCH; 4.12, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.29, d, J = 5 Hz, 1H, β -lactama; 5.78, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.94, dd, J = 5 Hz y 8Hz, 1H, β -lactama; 8.47, s, 1H, CH=N; 9.85, d,

25

$J = 8 \text{ Hz}$, 1H, NH.

5 32 (D_2O) 1.65 - 2.15, m, 8H, CCH_2 ; 2.75 - 3.05, m, 6H, NCH_3 ; 3.22, s, 3H, NCH_3 ; 3.40 - 3.70, m, 3H, 2H a partir de NCH y 1H a partir de SCH_2 ; 3.90, parte del Cuarteto AB, $J = 18 \text{ Hz}$, 1H, SCH_2 ; 5.22, d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H, β -lactama; 5.76, d, $J = 55 \text{ Hz}$, 2H, CH_2F ; 5.80, d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H, β -lactama; 7.90, s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$.

10 33 (D_2O) 1.25 - 1.60, m, 4H, CCH_2 ; 1.90 - 2.25, m, 4H, CCH_2 ; 3.00 - 3.28, m, 4H, 3H a partir de NCH_3 y 1H a partir de NCH; 3.35 - 3.68, m, 4H, 2H a partir de NCH_2 y 1H a partir de SCH_2 y 1H a partir de NCH; 3.95, parte del Cuarteto AB, $J = 18 \text{ Hz}$, 1H, SCH_2 ; 5.22, d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H, β -lactama; 5.30 - 5.50, m, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$; 5.74, d, $J = 55 \text{ Hz}$, 2H, CH_2F ; 5.65 - 5.88, m, 2H, 1H a partir de $\text{CH}=\text{C}$ y 1H a partir de β -lactama; 7.89, s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$.

20 34 (D_2O) 1.30 - 1.80, m, 4H, CCH_2 ; 1.98 - 2.20, m, 4H, CCH_2 ; 3.20, s, 3H, NCH_3 ; 3.30 - 4.05, m, 8H, 4H a partir de NCH_2 y 2H a partir de NCH y 2H a partir de SCH_2 ; 5.21, d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H, β -lactama; 5.40 - 5.98, m, 9H, 4H a partir de $\text{CH}_2=\text{C}$ y 2H a partir de $\text{CH}=\text{C}$ y 2H a partir de CH_2F y 1H a partir de β -lactama; 7.89, s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$.

25

100

- 35 (D₂O) 1.10 - 1.65, m, 16H, 4H a partir de CCH₂ y 12H a partir de CH₃; 1.90 - 2.20, m, 4H, CCH₂; 3.05 - 3.30, m, 4H, 3H a partir de NCH₃ y 1H a partir de NCH; 3.35 - 3.60, m, 3H, 2H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 5 3.65 - 4.05, m, 2H, 1H a partir de SCH₂ y 1H a partir de NCH; 5.22, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.75, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.78, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 7.90, s, 1H, CH=N.
- 10 36 (D₂O) 1.20, d, J = 6 Hz, 6H, CH₃; 1.30 - 1.65, m, 4H, CCH₂; 1.90 - 2.20, m, 4H, CCH₂; 3.05 - 3.30, m, 4H, 3H a partir de NCH₃ y 1 H a partir de NCH; 3.35 - 3.68, m, 3H, 1H a partir de SCH₂ y 2H a partir de NCH; 3.95, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 15 5.21, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.74, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.75, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 7.89, s, 1H, CH=N.
- 20 37 (D₂O) 1.16, t, J = 7 Hz, 3H, CH₃; 1.30 - 1.60, m, 4H, CCH₂; 1.92 - 2.25, m, 4H, CCH₂; 2.90 - 3.30, m, 6H, 3H a partir de NCH₃ y 2H a partir de NCH₂ y 1H a partir de NCH; 3.32 - 3.65, m, 2H, 1H a partir de SCH₂ y 1H a partir de NCH; 3.95, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.21, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.73, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.74, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 7.89, 25 s, 1H, CH=N.

101

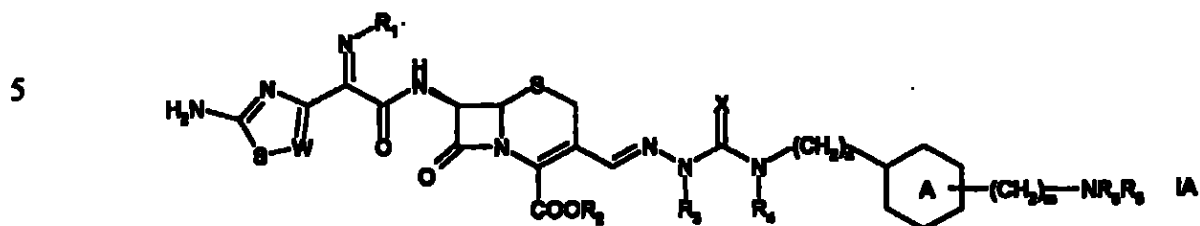
- 38 (D₂O) 1.21, t, J = 7 Hz, 6H, CH₃; 1.35 - 1.75, m, 4H, CCH₂; 1.90 - 2.20, m, 4H, CCH₂; 2.92 - 3.70, m, 10H, 3H a partir de NCH₃ y 4H a partir de NCH₂ y 2H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 3.93, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.21, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.72, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.74, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 7.89, s, 1H, CH=N.
- 39 (D₂O) 0.86, t, J = 7 Hz, 3H, CH₃; 1.30 - 1.70, m, 6H, CCH₂; 1.90 - 2.28, m, 4H, CCH₂; 2.80 - 3.28, m, 6H, 3H a partir de NCH₃ y 2H a partir de NCH₂ y 1H a partir de NCH; 3.32 - 3.62, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 3.93, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.21, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.73, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.74, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 7.89, s, 1H, CH=N.
- 40 (D₂O) 0.86, t, J = 7 Hz, 6H, CH₃; 1.30 - 1.78, m, 8H, CCH₂; 1.92 - 2.22, m, 4H, CCH₂; 2.82 - 3.65, m, 10H, 3H a partir de NCH₃ y 4H a partir de NCH₂ y 2H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 3.96, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.21, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.73, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.74, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 7.92, s, 1H, CH=N.

102

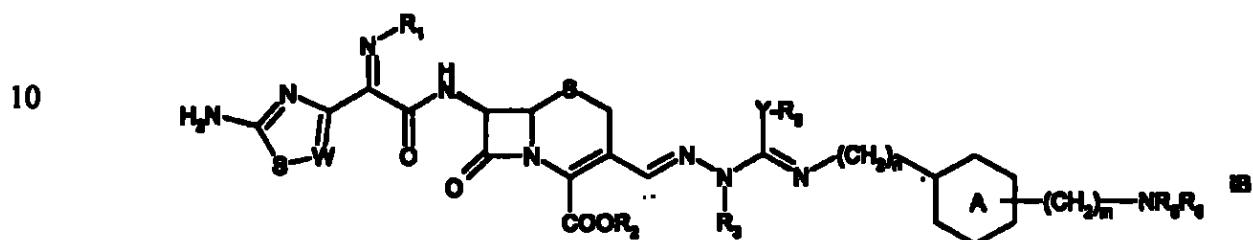
- 41 (D₂O) 1.28 - 1.65, m, 4H, CCH₂; 1.95 - 2.25, m, 4H, CCH₂; 2.60, s, 3H, NCH₃; 2.90 - 3.15, m, 1H, NCH; 3.20, s, 3H, NCH₃; 3.32 - 3.65, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 3.95, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.21, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.73, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.74, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 7.89, s, 1H, CH=N.
- 5
- 42 (D₂O) 1.32 - 2.25, m, 8H, CCH₂; 2.75 - 3.28, m, 4H, 3H a partir de NCH₃ y 1H a partir de NCH; 3.40 - 3.85, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 3.95, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.22, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.75, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.76, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 8.18, s, 1H, CH=N.
- 10
- 15
- 43 (D₂O) 1.28 - 2.20, m, 8H, CCH₂; 2.81, s, 3H, NCH₃; 3.05 - 3.30, m, 4H, 3H a partir de NCH₃ y 1H a partir de NCH; 3.40 - 3.70, m, 2H, 1H a partir de NCH y 1H a partir de SCH₂; 3.95, parte del Cuarteto AB, J = 18 Hz, 1H, SCH₂; 5.22, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 5.75, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5.79, d, J = 5 Hz, 1H, β-lactama; 7.90, s, 1H, CH=N.
- 20
- 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



o de la fórmula:



en donde:

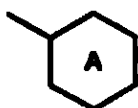
W es CH ó N,

15 R_1 es hidroxilo, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxycarbonil-alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), ó alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonil-alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono),

20 R_2 es hidrógeno o una fracción de éster,

R_3 es hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquenilo (de 2 a 6 átomos de carbono), ó cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono),

25 R_4 es hidrógeno o alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono),



es ciclohexilo o fenilo,

R_5 y R_6 , independientemente uno del otro, son hidrógeno; alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono); alquenilo (de 2 a 6 átomos de carbono); arilo (de 6 a 18 átomos de carbono)-carbonilo; alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo; ariloxilo (de 6 a 18 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo; alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonil-arilo (de 6 a 18 átomos de carbono)-carbonilo; heterociclil-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, en donde heterociclilo comprende 5 ó 6 miembros del anillo, y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, ó S; alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, o arilo (de 6 a 18 átomos de carbono)-sulfonilo,

X es NH, O, S, ó N- R_8 , en donde R_8 es alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) o cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono),

Y es O ó S, y

n y m , independientemente uno del otro, son 0 ó 1.

2. Un compuesto de la fórmula IA ó IB, en donde:

W es CH ó N,

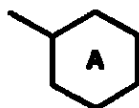
R_1 es hidroxilo, metoxilo, fluorometoxilo, o (hidroxicarbonil) (dimetil)metoxilo,

R_2 es hidrógeno,

R_3 es hidrógeno; alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo metilo o etilo; alilo o ciclopropilo,

R_4 es hidrógeno o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo metilo,

5



es ciclohexilo, por ejemplo, y el grupo $-(CH_2)_m-NR_5R_6$ está en la posición orto, meta, ó para,

R_5 y R_6 , independientemente uno del otro, son hidrógeno; alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono); alilo; alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo; fenil-carbonilo, en donde fenilo está opcionalmente sustituido por alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carboniloxilo; feniloxi-metil-carbonilo; fenilsulfonilo, en donde fenilo está sustituido por amino o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilamino; o heterociclilo que comprende 5 miembros del anillo y 1 heteroátomo seleccionado a partir de N, O, ó S,

15

X es NH, NCH_3 , $NCH(CH_3)_2$, O, S, ó ciclo-alquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) sustituido por amino,

n es 0, m es 0,

20

Y es S, y

R_8 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono).

3. Un compuesto de la fórmula IA, en donde:

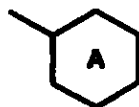
W es N ó CH,

25

R_1 es hidroxilo o fluorometoxilo,

$R_2, R_4, R_5,$ y R_6 son hidrógeno,

R_3 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono),



es ciclohexilo,

5

X es NH ,

n es 1 y m es 1.

4. Un compuesto de la fórmula IA, en donde:

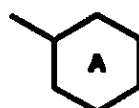
W es N ,

R_1 es fluorometoxilo,

10

$R_2, R_4, R_5,$ y R_6 son hidrógeno,

R_3 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono),



es fenilo,

X es NH ,

15

n es 1 y m es 0.

5. Un compuesto de la fórmula IA, en donde:

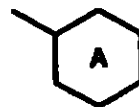
W es CH ó N ,

R_1 es hidroxilo o fluorometoxilo,

20

$R_2, R_4, R_5,$ y R_6 son hidrógeno,

R_3 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono),



es fenilo,

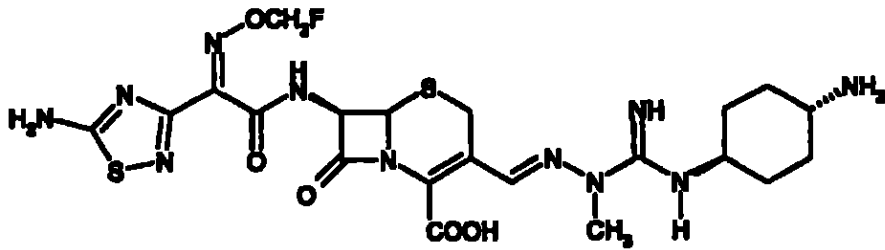
X es NH ,

25

n es 1 y m es 1.

107

6. Un compuesto de la fórmula:



5

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la forma de una sal.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en asociación con cuando menos un excipiente farmacéutico.

9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, como un producto farmacéutico.

10. Un método de tratamiento de enfermedades microbianas, el cual comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

25

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

PCT/EP 03 / 07 603

International Application No.

14 JUL 2003

(14.07.2003)

International Filing Date

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference

(if desired) (12 characters maximum) IB/G -32500A/1/2/

Box No. I TITLE OF INVENTION

Cephalosporins

Box No. II APPLICANT

☐

This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
AT

Telephone No.

+43 53 38 511

Facsimile No.

+43 53 38 881 146

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

AT

State (that is, country) of residence:

AT

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☒

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ASCHER, Gerd
Daxerfeld 3
6250 Kundl
AT

This person is:

☐

applicant only

☒

applicant and inventor

☐

inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

AT

State (that is, country) of residence:

AT

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒

agent

☐

common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GRUBB, Philipp
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+41 61 324 11 11

Facsimile No.

+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> HEILMAYER, Werner Payergasse 4 2340 Mödling AT	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> SCHRANZ, Michael Burghardtasse 7/18 1200 Wien AT	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> WIESER, Josef Siegfeld 92 6403 Polling AT	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: 	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | | ☐ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☐ MG Madagascar | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | |
| ☒ EE Estonia | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☐ MW Malawi | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ FI Finland | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ MZ Mozambique | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norway | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GE Georgia | | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GH Ghana | | ☒ ZW Zimbabwe |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|---|---|--------------------------------|
| ☒ NI Nicaragua | ☒ SY Syrian Arab Republic | ☐ |
| ☒ PG Papua New Guinea | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 15 July 2002 (15.07.02)	0218418.4	GB		
item (2) 24 September 2002 (24.09.02)	0222177.8	GB		
item (3) 15 October 2002 (15.10.02)	0223976.2	GB		
item (4) 15 October 2002 (15.10.02)	0223975.4	GB		
item (5) 15 October 2002 (15.10.02)	0223974.7	GB		

☒ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

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

Continuation of Box n° 6

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (B) 15 October 2002 15.10.02)	0223977.0	GB		

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
(a) In paper form, the following number of sheets:		1. ☒ fee calculation sheet	: 1
request (including declaration sheets)	: 6	2. ☒ original separate power of attorney	: 1
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	: 47	3. ☐ original general power of attorney	:
claims	: 4	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 37946	: 1
abstract	: 1	5. ☐ statement explaining lack of signature	:
drawings	: 0	6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)-(8)	: 6
Sub-total number of sheets	: 58	7. ☐ translation of international application into (language):	:
sequence listings	:	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:
tables related thereto	:	9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)	:
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)	:	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):	:
Total number of sheets	: 58	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:
(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))	:	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column	:
(i) ☐ sequence listings	:	10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)	:
(ii) ☐ tables related thereto	:	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	:
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))	:	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	:
(i) ☐ sequence listings	:	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:
(ii) ☐ tables related thereto	:	11. ☐ other (specify):	:
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the	:		
☐ sequence listings:	:		
☐ tables related thereto:	:		
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)	:		
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application:	English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

In the name of the applicants
The representative

11.07.2003

GRUBB, Philip AV 37946

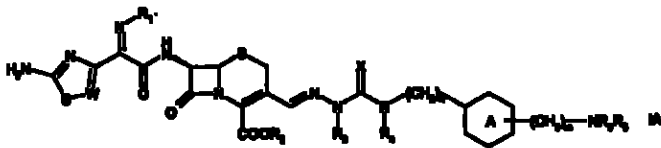
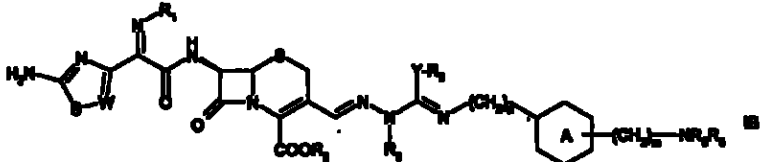
For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	(14.07.03) 14 JUL 2003	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION
EN MATERIA DE PATENTES (TCP)
OMPI**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional (43) Fecha de la Publicación Internacional: 22 de Enero de 2004 (22.01.2004)	TCP	(10) Número de la Publicación Internacional: WO 2004/007505 A1																		
(51) Clasificación de Patente Internacional⁷: C07D 501/00, A61K 31/546, A61P 31/04 (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/007603 (22) Fecha de Presentación Internacional: 14 de Julio de 2003 (14.07.2003) (25) Idioma de Presentación: Inglés (26) Idioma de Publicación: Inglés (30) Información de Prioridad: <table border="0"> <tr> <td>0216418.4</td> <td>15 de julio de 2002 (15.07.2002)</td> <td>GB</td> </tr> <tr> <td>0222177.8</td> <td>24 de septiembre de 2002 (24.09.2002)</td> <td>GB</td> </tr> <tr> <td>0223976.2</td> <td>15 de octubre de 2002 (15.10.2002)</td> <td>GB</td> </tr> <tr> <td>0223975.4</td> <td>15 de octubre de 2002 (15.10.2002)</td> <td>GB</td> </tr> <tr> <td>0223974.7</td> <td>15 de octubre de 2002 (15.10.2002)</td> <td>GB</td> </tr> <tr> <td>0223977.0</td> <td>15 de octubre de 2002 (15.10.2002)</td> <td>GB</td> </tr> </table> (71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto US): SANDOZ GMBH [AT/AT]; Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl (AT). (72) Inventores: e (73) Inventores/Solicitantes (para US solamente): ASCHER, Gerd [AT/AT]; Daserfeld 3, A-6250 Kundl (AT). HEIL-MAYER, Werner [AT/AT]; Payergasse 4, A-2340 Mödling (AT). SCHRANZ, Michael [I]; Burghardtasse 7/18, A-1200 Wien (AT). WIESER, Josef [AT/AT]; Siegfeld 92, A-6403 Polling (AT).		0216418.4	15 de julio de 2002 (15.07.2002)	GB	0222177.8	24 de septiembre de 2002 (24.09.2002)	GB	0223976.2	15 de octubre de 2002 (15.10.2002)	GB	0223975.4	15 de octubre de 2002 (15.10.2002)	GB	0223974.7	15 de octubre de 2002 (15.10.2002)	GB	0223977.0	15 de octubre de 2002 (15.10.2002)	GB	(74) Agente: GRUBB, Philip; Novartis AG, Propiedad Intelectual Corporativa, CH-4002 Basilea (CH). (81) Estados (Países) Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW. (84) Estados (Países) Designados (regionales): Patente Eursilítica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). Publicada: - con reporte de búsqueda internacional. Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a las "Notas de Lineamiento sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada publicación regular de la Gaceta del TCP.
0216418.4	15 de julio de 2002 (15.07.2002)	GB																		
0222177.8	24 de septiembre de 2002 (24.09.2002)	GB																		
0223976.2	15 de octubre de 2002 (15.10.2002)	GB																		
0223975.4	15 de octubre de 2002 (15.10.2002)	GB																		
0223974.7	15 de octubre de 2002 (15.10.2002)	GB																		
0223977.0	15 de octubre de 2002 (15.10.2002)	GB																		
(54) Título: CEFALOSPORINAS  IA  IB (57) Resumen: Un compuesto de la fórmula (IA) o de la fórmula (IB), en donde los sustituyentes tienen diferentes significados, es útil como un producto farmacéutico.																				

WO 2004/007505 A1

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 January 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/007505 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 501/00,
A61K 31/546, A61P 31/04(21) International Application Number:
PCT/EP2003/007603

(22) International Filing Date: 14 July 2003 (14.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0216418.4	15 July 2002 (15.07.2002)	GB
0222177.8	24 September 2002 (24.09.2002)	GB
0223976.2	15 October 2002 (15.10.2002)	GB
0223975.4	15 October 2002 (15.10.2002)	GB
0223974.7	15 October 2002 (15.10.2002)	GB
0223977.0	15 October 2002 (15.10.2002)	GB

[AT/AT]; Daxerfeld 3, A-6250 Kundl (AT). HEIL-
MAYER, Werner [AT/AT]; Payergasse 4, A-2340
Mödling (AT). SCHRANZ, Michael [/]; Burghardtgasse
7/18, A-1200 Wien (AT). WIESER, Josef [AT/AT];
Siegfeld 92, A-6403 Polling (AT).(74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intel-
lectual Property, CH-4002 Basel (CH).(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).(71) Applicant (*for all designated States except US*): SANDOZ
GMBH [AT/AT]; Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl
(AT).

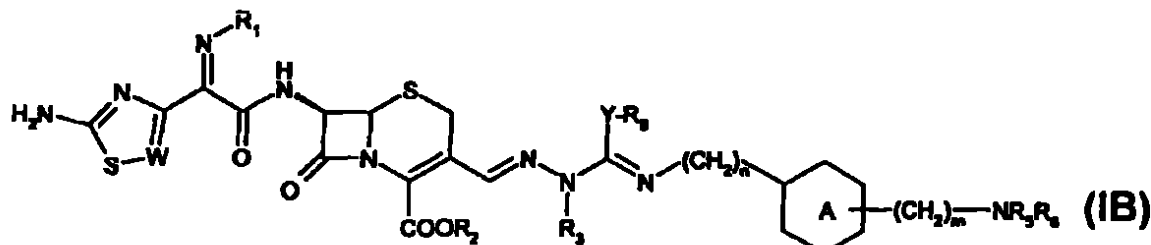
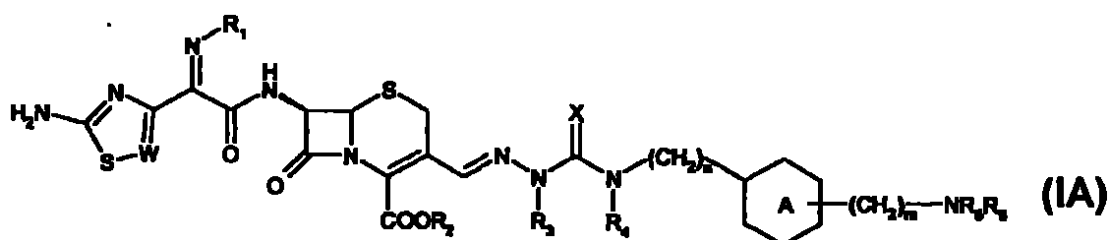
Published:

— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): ASCHER, GerdFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CEPHALOSPORINS

(57) Abstract: A compound of formula (IA) or of formula (IB), wherein the substituents have various meanings, useful as a phar-
macutical.

WO 2004/007505 A1

05.01.2004
IB/G -32500A/1/2/3/ABR 9919PCT
Isolde Lettenbichler

OFFACT
EP03/07603

Corporate Intellectual Property				
- 5. Nov. 2003				
APPL	M/D	F/L	PS	Copy

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

EINGELANGT

(PCT Rule 44.1) am 07. Nov. 2003

To:
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn. Grubb, Philip
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

Date of mailing
(day/month/year) 05/11/2003

Applicant's or agent's file reference
IB/G-32500A/1/2/

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/EP 03/ 07603

International filing date
(day/month/year) 14/07/2003

Applicant
SANDOZ GMBH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stefan Brell

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 18(1)" (see below, under "Statement under Article 18(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added," or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

119.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference IB/G-32500A/1/2/	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/07603	International filing date (day/month/year) 14/07/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/07/2002
Applicant SANDOZ GMBH		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

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



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

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

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D501/00 A61K31/546 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 35692 A (BIOCHEMIE GMBH ;ASCHER GERD (AT); LUDESCHER JOHANNES (AT)) 14 November 1996 (1996-11-14) The whole document, especially examples 21,22,89	1-10
A	GB 1 460 377 A (SHIONOGI & CO) 6 January 1977 (1977-01-06) abstract page 12 -page 13 page 23 -page 24 examples 16-21 claims 1,8,11,33,58,60,90,96	1-10

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

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

23 October 2003

Date of mailing of the international search report

05/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Papathoma, S

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/07603

122

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9635692	A	14-11-1996	AT 402820 B	25-09-1997
			AT 402821 B	25-09-1997
			AT 403283 B	29-12-1997
			AT 403284 B	29-12-1997
			AT 79495 A	15-01-1997
			AT 233268 T	15-03-2003
			AU 712814 B2	18-11-1999
			AU 5818496 A	29-11-1996
			BR 9608517 A	08-06-1999
			CA 2219656 A1	14-11-1996
			CN 1186494 A	01-07-1998
			CZ 9703529 A3	18-02-1998
			DE 69626389 D1	03-04-2003
			DE 69626389 T2	09-10-2003
			DK 824535 T3	02-06-2003
			WO 9635692 A1	14-11-1996
			EP 1221446 A1	10-07-2002
			EP 0824535 A1	25-02-1998
			HU 9801387 A2	28-01-1999
			JP 11506429 T	08-06-1999
			NO 975151 A	10-11-1997
			NZ 308518 A	28-01-2000
			PL 323233 A1	16-03-1998
			PT 824535 T	31-07-2003
			RU 2183212 C2	10-06-2002
			SI 824535 T1	31-08-2003
			SK 150397 A3	04-03-1998
			TR 9701334 T1	21-04-1998
			TW 452579 B	01-09-2001
			US 2003191105 A1	09-10-2003
			US 6531465 B1	11-03-2003
			ZA 9603758 D	10-11-1997
			AT 99295 A	15-01-1997
			AT 69896 A	15-05-1997
			AT 73396 A	15-05-1997
GB 1460377	A	06-01-1977	JP 50093989 A	26-07-1975
			CH 608809 A5	31-01-1979
			DE 2450618 A1	30-04-1975
			FR 2248845 A1	23-05-1975

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only			
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference IB/G -32500A/1/2/	
International application No. PCT/EP 03/07603	International filing date (day/month/year) 14 July 2003 (14.07.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 15 July 2002 (15.07.02)	
Title of invention Cephalosporins			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Sandoz GmbH Biochemlestrasse 10 A-6250 Kundl AT		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASCHER, Gerd Daxerfeld 3 6250 Kundl AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) HEILMAYER, Werner Payergasse 4 2340 Mödling AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
SCHRANZ, Michael
Burghardtasse 7/18
1200 Wien
AT

State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
--	--

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
WIESER, Josef
Siegheld 92
6403 Polling
AT

State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
--	--

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
---	---

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
---	---

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GRUBB, Phillip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English.....

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received not received

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



16.12.2003

GRUBB, Phillip

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.☐ The applicant has been informed accordingly.4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

29. April 2004 127

F/F M/D F/L PS Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT EINGELANGT

am 12. Mai 2004

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:

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

Einschreiben

Date of mailing
(day/month/year) 26/04/2004

Applicant's or agent's file reference
IB/G -32500A/1/2/ABR9919

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/EP03/07603	International filing date (day/month/year) 14/07/2003	Priority date (day/month/year) 15/07/2002
---	--	--

Applicant

SANDOZ GMBH et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

OBERHAUSER A S
Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference IB/G -32500A/1/2/	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP03/07603	International filing date (day/month/year) 14/07/2003	Priority date (day/month/year) 15/07/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07D501/00		
Applicant SANDOZ GMBH et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 18/12/2003	Date of completion of this report 21/04/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

- 9. Feb. 2004

APPL MD FL PS Copy 130

08.04.2004

IB/G -32500A/1/2/3/ABR 8919PCT

Isolde Lettenbichler

OFFACT

EP03/07803

RITY

PCT EINGELANGT

am 10. Feb. 2004

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

K

To:

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

Date of mailing
(day/month/year) 06/02/2004

Applicant's or agent's file reference
IB/G -32500A/1/2/

REPLY DUE
within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No. PCT/EP03/07603

International filing date (day/month/year) 14/07/2003

Priority date (day/month/year) 15/07/2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D501/00

Applicant
SANDOZ GMBH et al.

- This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
- This opinion contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the opinion
 - ☐ Priority
 - ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application
- The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

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

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

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

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
- The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 15/11/2004

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer Examiner Formalities officer (incl. extension of time limits) Tel. (+49-89) 2399 2828
--	--



70/

I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

132

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

TCP

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92bis.1 del TCP e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

De la OFICINA INTERNACIONAL

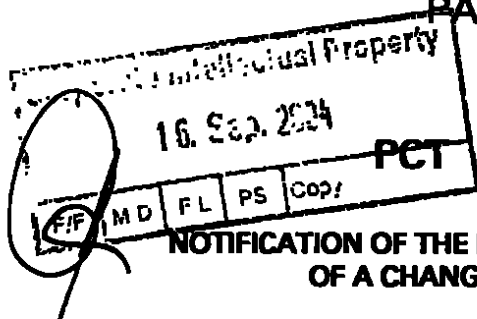
Para: GRUBB, Philip
Novartis AG
Propiedad Intelectual Corporativa
CH-4002 Basilea
Suiza

Fecha de envío por correo (día/mes/año): 14 de Septiembre de 2004 (14.09.2004)			
Referencia de expediente del solicitante o agente: IB/O-32500A/1/2/		NOTIFICACION IMPORTANTE	
Solicitud internacional No. PCT/EP2003/007603		Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 14 de Julio de 2003 (14.07.2003)	
1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro con respecto a: ☒ el solicitante. ☐ el inventor. ☐ el agente. ☐ el representante general.			
Nombre y Dirección: SANDOZ GMBH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		País de Nacionalidad: AT	País de Residencia: AT
		Teléfono No.	
		Facsimil No.	
		Teleimpresora No.	
2. La Oficina Internacional notifica mediante la presente que se ha registrado el siguiente cambio con respecto a: ☒ la persona. ☐ el nombre. ☐ la dirección. ☐ la nacionalidad. ☐ la residencia.			
Nombre y Dirección: SANDOZ AG Lichtstrasse 35 CH-4056 Basilea Suiza		País de Nacionalidad: CH	País de Residencia: CH
		Teléfono No.	
		Facsimil No.	
		Teleimpresora No.	
3. Otras observaciones, si son necesarias:			
4. Se ha enviado una copia de esta notificación a: ☒ la Oficina receptora. ☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional. ☐ la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional. ☐ las Oficinas designadas concernidas. ☒ las Oficinas elegidas concernidas. ☐ otra:			
La Oficina Internacional de OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza Facsimil No. (41-22) 338.89.75		Funcionario autorizado Peggy Staenenberg Teléfono No. (41-22) 338.9482	

PATENT COOPERATION TREATY

EINGELANGT

am 20. Sep. 2004



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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 14 September 2004 (14.09.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference IB/G -32500A/1/2/	
International application No. PCT/EP2003/007603	International filing date (day/month/year) 14 July 2003 (14.07.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

SANDOZ GMBH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

State of Nationality

AT

State of Residence

AT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

SANDOZ AG
Lichtstrasse 35
CH-4056 Basel
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

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

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

Facsimile No. (41-22) 338.89.75

Authorized officer

Peggy Steunenberg

Telephone No. (41-22) 338 8482

134 126

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 85803829 88888888 Folios: 135
Fecha (RND): 2005-01-17 16:25:43
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	PLANO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes. X	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		

Firma Responsable: Claudia M. Nieto

Fecha:

2020

Bogotá D C
Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
SANDOZ AG

12033

No de Expediente	05-003029
Solicitud internacional	PCT/EP2003/007603
Fecha límite inicio fase nacional	2005-02-15
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

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

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202063 U 4 FEB. 2005'

~~4/12/123~~