



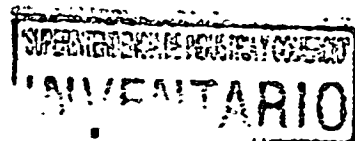
CSA673868

Organización GCH

P.2



Organización GCH SA Ltda



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION PCT

EXPEDIENTE:

09-112458

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

CLASIFICACIÓN: C07D 471/18 (2006.01), A61K 31/529
(2006.01), A61P 31/00 (2006.01), A61P 31/04 (2006.01), C07D
211/56 (2006.01), C07D 241/00 (2006.01), C07D 471/08 (2006.01)

SOLICITANTE: NOVEXEL

DOMICILIO: ROMAINVILLE, FRANCIA.

APODERADO: MAURICIO PATIÑO BONNET

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PETITORIO
	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 09-112458-00000-0000 Fecha: 2009-10-09 16:03:37 Dep. 2020 NUECREACIONE Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES

PCT

ENTRADA FASE NACIONAL

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente Modelo de Utilidad

☒ Capitulo I

☐ Capitulo II

SOLICITANTE	Nombre: NOVEXEL Dirección: 102 Avenue Gaston Roussel, F-93230 Domicilio: Romainville, Francia. Lugar de Constitución:	IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal _____ Número:
	Teléfono: Fax: E - mail:	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: MAURICIO PATIÑO BONNET Dirección: Carrera 9 No. 74-08, Oficina 403 Teléfono: 3268600 Fax: 3268610 E - mail: patmarks@prietocarrizosa.com.co	IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Número: 11.342.699 TP: 73.583
INVENTORES	Nombre: Ver Hoja de Inventores Dirección: Ver Hoja de Inventores Nacionalidad o Domicilio: Ver Hoja de Inventores	

PCT

Solicitud Internacional No. PCT/FR2008/000509

Fecha: 4 de noviembre de 2008 (11.04.2008)

Publicación Internacional No. WO/2008/142285

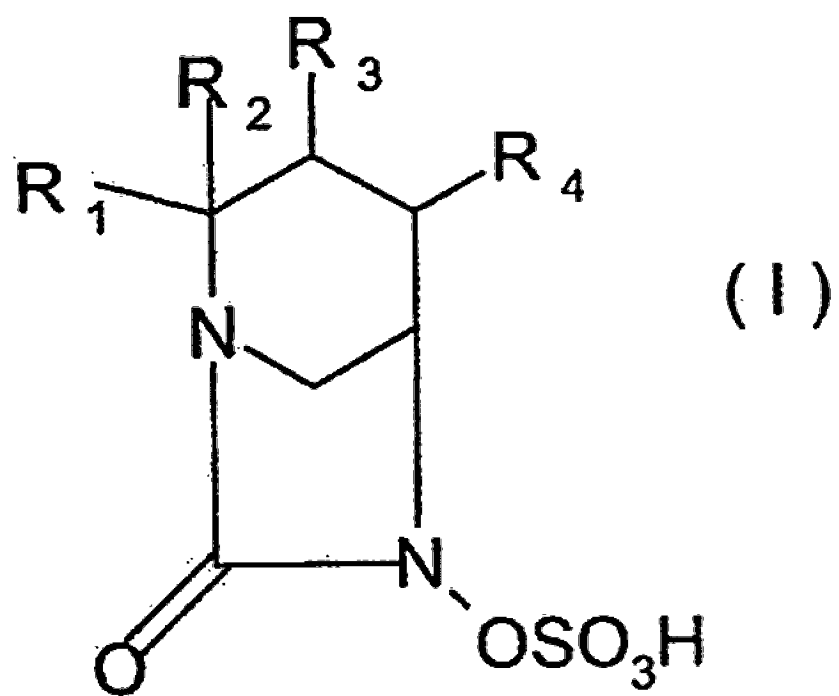
Fecha: 27 de noviembre de 2008 (27.11.2008)

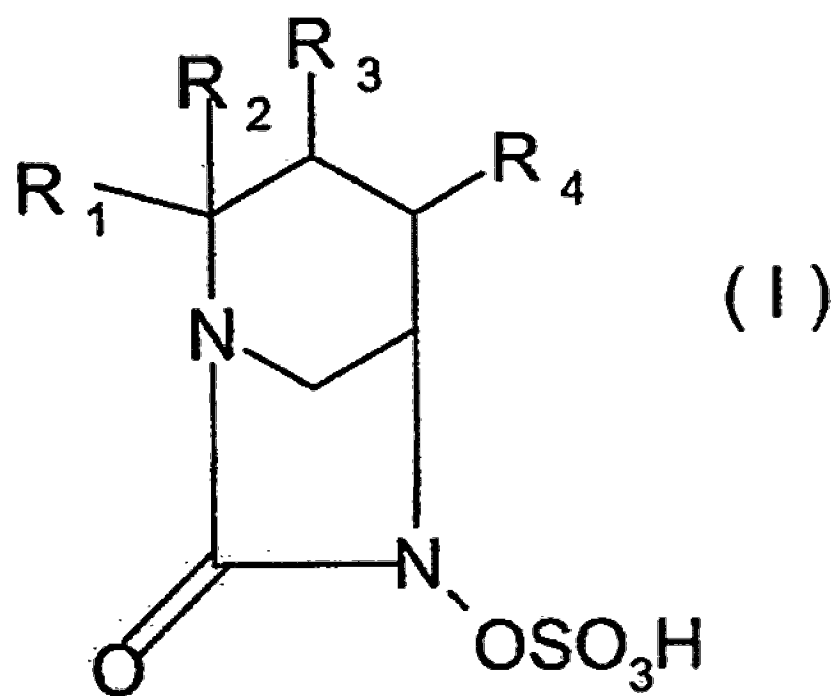
Título: NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS

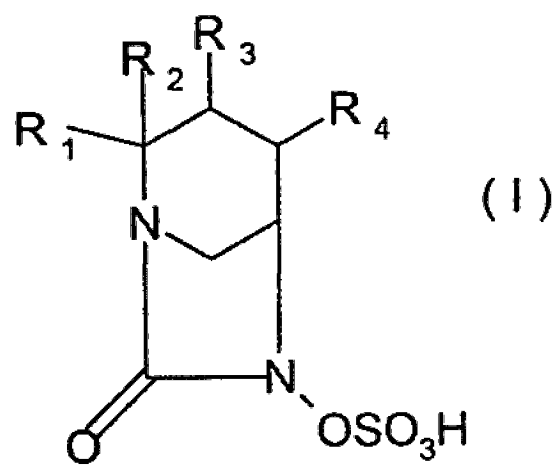
(Folio 113)

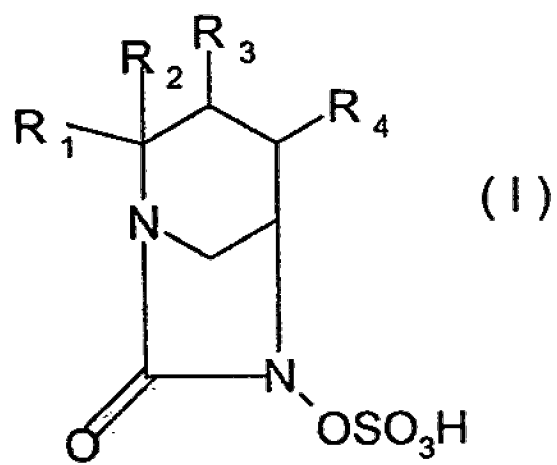
Clasificación Internacional: C07D 471/18 (2006.01), A61K 31/529 (2006.01), A61P 31/00 (2006.01), A61P 31/04 (2006.01), C07D 211/56 (2006.01), C07D 241/00 (2006.01), C07D 471/08 (2006.01)

Prioridad ☒ SI ☐ NO	País de Origen	Fecha	Número de Solicitud
	FRANCIA	12 de abril de 2007 (12.04.2007)	07 02663









Hirsch
67346
Patuk

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 75,617
FECHA : OCTUBRE 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112458-00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:03:37 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
PRIETO & CARRIZOSA S.A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	308110040	07/10/2009	3,019,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

INVENTORES

Nombre: LAMPILAS, Maxime;

Dirección: 43 rue Vasco de Gama, F-75015, París, Francia

Nacionalidad: (FRANCES).

Nombre: ROWLANDS, David, Alan

Dirección: 8 Île de Migneaux, F-78300, Poissy, Francia.

Nacionalidad: BRITANICO

Nombre: KEBSI, Adel

Dirección: 20 Place du Marché, F-94320, Thiais, Francia.

Nacionalidad: (FRANCES).

Nombre: LEDOUSSAL, Benoît

Dirección: 34 rue des Roches, F-77580, Bouleurs, Francia.

Nacionalidad: (FRANCES).

Nombre: PIERRES, Camille.

Dirección: 150, boulevard Masséna, F-75013, París, Francia

Nacionalidad: (FRANCES).

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
27 novembre 2008 (27.11.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/142285 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/18 (2006.01) C07D 211/56 (2006.01)
A61K 31/529 (2006.01) C07D 241/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)

(74) Mandataire : POCHART, François; Cabinet
Hirsch-Pochart et Associés, 58, avenue Marceau, F-75008
Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/000509

(22) Date de dépôt international : 11 avril 2008 (11.04.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
07 02663 12 avril 2007 (12.04.2007) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
NOVEXEL [FR/FR]; 102 Avenue Gaston Roussel,
F-93230 Romainville (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : LAMPI-
LAS, Maxime [FR/FR]; 43 rue Vasco de Gama, F-75015
Paris (FR). ROWLANDS, David, Alan [GB/FR]; 8 île de
Migneaux, F-78300 Poissy (FR). KEBSI, Adel [FR/FR];
20 Place du Marché, F-94320 Thiais (FR). LEDOUSSAL,
Benoît [FR/FR]; 34 rue des Roches, F-77580 Bouleurs
(FR). PIERRES, Camille [FR/FR]; 150, boulevard
Masséna, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

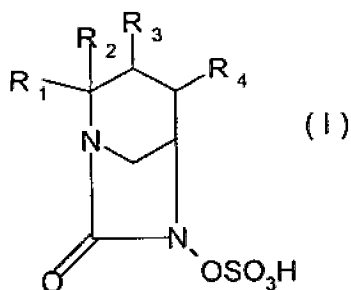
— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(54) Title: NITROGENOUS HETEROCYCLIC COMPOUNDS. PREPARATION THEREOF AND USE THEREOF AS AN-
TIBACTERIAL MEDICAMENTS

(54) Titre : COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES AZOTES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION COMME MÉDI-
CAMENTS ANTIBACTÉRIENS



(57) Abstract: The invention relates to nitrogenous heterocyclic compounds, the preparation thereof and the use thereof as antibacterial medicaments, the compounds of general formula (I) in which R₁ is a (CH₂)_n-NH₂ or (CH₂)_n-NHR radical, wherein R is a (C₁-C₆) alkyl and n is equal to 1 or 2; R₂ is a hydrogen atom; R₃ and R₄ together form a nitrogenous heterocycle of aromatic nature with 5 vertices, containing 1, 2 or 3 nitrogen atoms, optionally substituted with one or more R' groups, wherein R' is selected from the group comprising a hydrogen atom and alkyl radicals containing from 1 to 6 carbon atoms, in free form, in the form of zwitterions, and in the form of salts with pharmaceutically acceptable mineral or organic bases and acids.

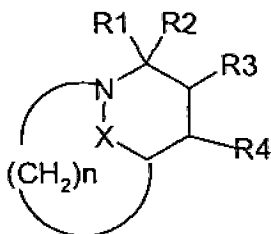
(57) Abrégé : L'invention concerne des composés hétérocycliques azotés, leur préparation et leur utilisation comme médicaments antibactériens, les composés

de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un radical (CH₂)_n-NH₂ ou (CH₂)_n-NHR, R étant un alkyle (C₁-C₆) et n étant égal à 1 ou 2; R₂ représente un atome d'hydrogène; R₃ et R₄ forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements R', R' étant choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène et les radicaux alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, sous forme libre, de zwitterions

COMPOSES HETEROCYCLIQUES AZOTES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENTS ANTIBACTERIENS

5 L'invention concerne des composés hétérocycliques azotés, leur préparation et leur utilisation comme médicaments antibactériens.

La demande WO 02/100860 décrit les composés répondant à la formule suivante :



10 dans laquelle :

a) ou bien R1 représente un atome d'hydrogène, un radical COOH, CN, COOR, (CH₂)_nR₅, CONR₆R₇ ou $\begin{matrix} \text{NR}_6 \\ \text{C} \\ \text{NHR}_7 \end{matrix}$

R est choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement
 15 substitué par un radical pyridyle, un radical -CH₂-alkényle renfermant au total de 3 à 9 atomes de carbone, un groupe (poly)alkoxyalkyle renfermant 1 à 4 atomes d'oxygène et 3 à 10 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone,
 20 le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un radical OH, NH₂, NO₂, alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

R₅ est choisi dans le groupe constitué par un radical
 25 COOH, CN, OH, NH₂, CO-NR₆R₇, COOR, OR, OCOH, OCOR, OCOOR, OCONHR, OCONH₂, OSO₂R, NHR, NHCOR, NHCOH, NHSO₂R, NH-COOR, NH-CO-NHR, NH-CO-NH₂, ou N₃, R étant défini comme ci-dessus,

R₆ et R₇, identiques ou différents, sont choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un radical
 30 alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone et aralkyle renfermant de 7 à 11

2

atomes de carbone et un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone substitué par un radical pyridyle,

n' est égal à 1 ou 2,

R_3 et R_4 forment ensemble un phényle ou un hétérocycle à caractère aromatique à 5 ou 6 sommets renfermant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements R' , R' étant choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène et les radicaux alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, oxo, halogène ou cyano ou par un radical nitro, alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, halogéno, amino, OH, OH protégé, -OR, -NHCOH, -NHCOR, NHCOOR, COOH,

-COOR, $-C(C_6H_5)_3$ et $-CH_2-CH_2-S(O)_m-R$, R étant tel que défini précédemment et m étant égal à 0, 1 ou 2,

b) ou bien R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $(CH_2)_{n-1}R_5$, $n-1$ étant égal à 0, 1 ou 2 et R_5 étant tel que défini ci-dessus,

et R_1 et R_3 forment ensemble un phényle ou un hétérocycle éventuellement substitué, tel que défini ci-dessus, dans les deux cas a) et b)

R_2 est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et les radicaux R , $S(O)_mR$,

OR, NHCOR, NHCOOR et $NHSO_2R$, m et R étant tels que définis précédemment,

X représente un groupement divalent $-C(O)-B-$ relié à l'atome d'azote par l'atome de carbone,

B représente un groupement divalent $-O-(CH_2)_n-$ lié au carbonyle par l'atome d'oxygène, un groupement $-NR_8-(CH_2)_n-$ ou $-NR_8-O-$ relié au carbonyle par l'atome d'azote, n est égal à 0 ou 1 et R_8 est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un radical OH, R , OR, Y, OY, Y_1 , OY_1 , Y_2 , OY_2 , Y_3 , $O-CH_2-CH_2-S(O)_m-R$, $SiRaRbRc$ et $OSiRaRbRc$, Ra , Rb et Rc représentant individuellement un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone, et R et m étant définis comme précédemment.

3

Y est choisi dans le groupe constitué par les radicaux
 COR, COOR, CONH₂, CONHR, CONHOH, CONHSO₂R, CH₂COOH, CH₂COOR,
 CH₂CONHOH, CH₂CONHCN, CH₂tétrazole, CH₂tétrazole protégé,
 CH₂SO₃H, CH₂SO₂R, CH₂PO(OR)₂, CH₂PO(OR)(OH), CH₂PO(R)(OH) et
 5 CH₂PO(OH)₂.

Y₁ est choisi dans le groupe constitué par les radicaux
 SO₂R, SO₂NHCOH, SO₂NHCOR, SO₂NHCOOR, SO₂NHCONHR, SO₂NHCONH₂ et
 SO₃H,

Y₂ est choisi dans le groupe constitué par les radicaux
 10 PO(OH)₂, PO(OR)₂, PO(OH)(OR) et PO(OH)(R),

Y₃ est choisi dans le groupe constitué par les radicaux
 tétrazole, tétrazole substitué par le radical R, squarate,

NH ou NR tétrazole, NH ou NR tétrazole substitué par le
 radical R, NHSO₂R et NRSO₂R, R étant défini comme ci-dessus,

15 n est égal à 1 ou 2,

ainsi que les sels de ces composés avec des bases ou
 des acides minéraux ou organiques.

Les atomes de carbone asymétriques contenus dans les
 composés de formule (I) peuvent indépendamment les uns des
 20 autres présenter la configuration R, S ou RS et les composés
 de formule (I) se présentent donc sous la forme d'énantiomères
 purs ou de diastéréoisomères purs ou sous la forme d'un
 mélange d'énantiomères notamment de racémates, ou de mélanges
 de diastéréoisomères.

25 En outre, les substituants R₁, R₂, ou R₄ pris
 individuellement d'une part et X d'autre part pouvant être en
 position cis et/ou trans par rapport au cycle sur lequel ils
 sont fixés, les composés de formule (I) se présentent sous la
 forme d'isomères cis ou d'isomères trans ou de mélanges.

30 Par ailleurs, la demande WO 04/052891 décrit des composés
 apparentés.

La demanderesse a découvert que parmi les composés décrits
 dans la demande WO 02/100860, certains composés particuliers,
 dont aucun n'est décrit dans la partie expérimentale de ces
 35 demandes, possèdent des propriétés antibactériennes tout à
 fait inattendues.

4

Le caractère unique des composés de l'invention réside dans le fait qu'ils présentent une excellente activité sur *Pseudomonas aeruginosa*, une souche bactérienne fréquemment rencontrée dans les infections nosocomiales ainsi que chez les patients souffrant de mucoviscidose.

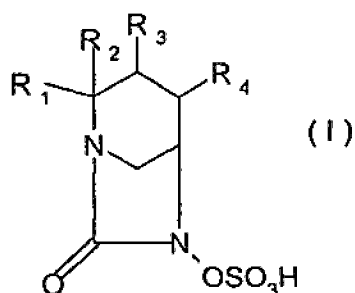
Cette activité intéressante et inattendue n'est pas présente dans les composés préparés dans la demande WO 02/100860 comportant d'autres groupes R_1 que ceux des composés de l'invention. Elle est illustrée plus loin dans la partie expérimentale.

Par ailleurs, les composés de l'invention se sont montrés actifs sur des modèles d'infection animale, y compris sur des souches habituellement résistantes aux antibiotiques communément utilisés. Les composés de l'invention sont capables de contrecarrer les principaux mécanismes de résistance des bactéries que sont les β -lactamases, les pompes à efflux et les mutations des porines.

Les composés de l'invention sont des composés répondant à la formule ci-dessus, dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, R_3 et R_4 forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets, X représente un groupement divalent $-C(O)-NR_5-$ dans lequel R_5 est un radical $-OY_1$, Y_1 étant un radical $-SO_3H$, et surtout :

R_1 représente un radical alkyle substitué par un radical amino ou alkylamino.

L'invention a ainsi pour objet les composés de formule générale (I)



dans laquelle R_1 représente un radical $(CH_2)_n-NH_2$ ou $(CH_2)_n-NHR$, R étant un alkyle (C_1-C_6) et n étant égal à 1 ou 2 ;

R_2 représente un atome d'hydrogène ;

5

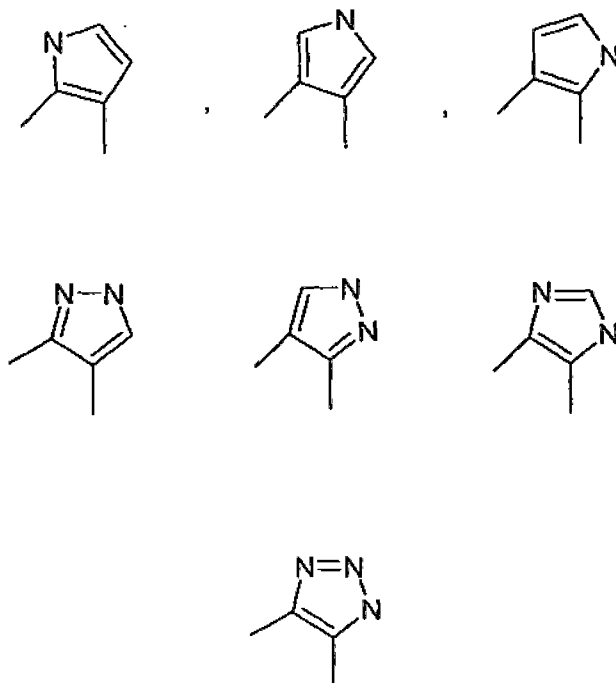
R_3 et R_4 forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements R' , R' étant choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène et les radicaux alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ;

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

10 Par radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend notamment le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, ainsi que butyle, pentyle ou hexyle linéaire ou ramifié.

Par radical alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, on entend notamment le radical allyl et les radicaux butényle, pentényle et hexényle linéaires ou ramifiés.

15 Par hétérocycle à caractère aromatique, on entend notamment ceux choisis dans la liste qui suit, les deux liaisons symbolisant la jonction avec le cycle azoté (R_3R_4) :



20 Parmi les sels d'acides des produits de formule (I), on peut citer entre autres, ceux formés avec les acides minéraux, tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique,

sulfurique ou phosphorique ou avec les acides organiques comme l'acide formique, acétique, trifluoroacétique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques, tels que
5 les acides méthane et éthane sulfoniques, arylsulfoniques tels que les acides benzène et paratoluènesulfoniques.

Parmi les sels de bases des produits de formule (I), on peut citer, entre autres, ceux formés avec les bases minérales telles que, par exemple, l'hydroxyde de sodium, de potassium, de
10 lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou avec les bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la
15 picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine, ou encore les sels de phosphonium, tels que les alkyl-phosphonium, les aryl-phosphoniums, les alkyl-aryl-phosphonium, les alkényl-aryl-phosphonium ou les sels d'ammoniums
20 quaternaires tels que le sel de tétra-n-butyl-ammonium.

Parmi les composés de formule (I), l'invention a notamment pour objet les composés dans lesquels R₃ et R₄ forment ensemble un hétérocycle pyrazolyle ou triazolyle, éventuellement substitué.

Parmi les composés de formule (I), l'invention a notamment
25 pour objet ceux dans lesquels R₁ est choisi dans le groupe constitué par les groupements (CH₂)_n-NH₂ et (CH₂)_n-NHCH₃, n étant tel que défini précédemment, l'hétérocycle formé par R₃ et R₄ est substitué par un radical alkyle (C₁-C₆).

Parmi les composés de formule (I), l'invention a plus
30 particulièrement pour objet les composés dans lesquels R₁ représente un radical (CH₂)_n-NH₂ ou (CH₂)_n-NHCH₃, n étant tel que défini précédemment et R₃ et R₄ forment ensemble un cycle pyrazolyle substitué par un radical alkyle (C₁-C₆).

Parmi les composés de formule (I), l'invention a tout
35 particulièrement pour objet :

7

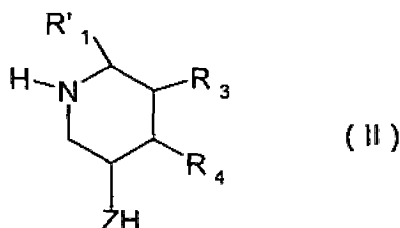
- la trans 8-(aminométhyl)-4,8-dihydro-1-méthyl-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépin-6(5H)-one,
- la trans 8-(aminométhyl)-4,8-dihydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépin-6(5H)-one,
- la trans 8-(méthylaminométhyl)-4,8-dihydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépin-6(5H)-one,

sous forme libre, de zwitterion et de sels avec les bases et les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables

Un autre objet de l'invention est un procédé permettant la préparation des composés de formule (I).

Ce procédé se caractérise en ce qu'il comporte :

- a) une étape au cours de laquelle on fait réagir, avec un agent de carbonylation, le cas échéant en présence d'une base, un composé de formule (II) :



dans laquelle :

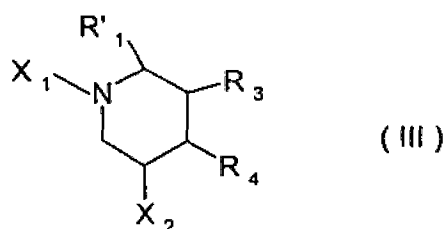
R'1 représente un radical CN, COOH protégé, COOR ou (CH2)_nR'5,

R'5 est un radical OH protégé, CN NH2 ou NHR protégé, CO2H protégé, CO2R

n, R, R3 et R4 sont tels que définis ci-dessus, le substituant aminoalkyle éventuellement présent sur l'hétérocycle formé par R3 et R4 étant alors le cas échéant protégé,

ZH représente un groupement -NHOH protégé, en vue d'obtenir un composé intermédiaire de formule (III) :

8



dans laquelle :

R'1, R3 et R4 ont les mêmes significations que ci-dessus et soit X1 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur et X2 représente un groupement -Z-CO-X3, X3 représentant le reste de l'agent de carbonylation, soit X2 est un groupement -ZH et X1 représente un groupement CO-X3, X3 étant défini comme ci-dessus ;

b) une étape au cours de laquelle on cyclise l'intermédiaire obtenu précédemment, en présence d'une base ;

et en ce que :

c) le cas échéant, l'étape a) est précédée et/ou l'étape b) est suivie de l'une ou de plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre approprié :

- protection des fonctions réactives,
- déprotection des fonctions réactives,
- estérification
- saponification,
- sulfatation,
- réduction d'esters,
- alkylation,
- carbamoylation,
- formation d'un groupe azido,
- réduction d'un azido en amine,
- salification,
- échange d'ions,
- dédoublement ou séparation de diastéréoisomères.

Comme agent de carbonylation, on peut mettre en œuvre un réactif tel que le phosgène, le diphosgène, le triphosgène, un chloroformiate d'aryle tel que le chloroformiate de phényle ou de p-nitrophényle, un chloroformiate d'aralkyle tel que chloroformiate de benzyle, un chloroformiate d'alkyle ou d'alkényle tel que le chloroformiate de méthyle ou d'allyle,

un dicarbonate d'alkyle tel que le dicarbonate de tert-butyle, le carbonyl-diimidazole et leurs mélanges, le disphosgène étant préféré.

La réaction a lieu de préférence en présence d'une base ou d'un mélange de bases qui neutralise l'acide formé. Elle peut notamment être une amine telle que la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, la pyridine, la diméthylaminopyridine. Toutefois, on peut également opérer en utilisant le produit de départ de formule II comme base. On en utilise alors un excès.

Le cas échéant, le produit de formule II est mis en œuvre sous la forme d'un sel d'acide, par exemple un chlorhydrate ou un trifluoroacétate.

Comme base dans l'étape b), on peut également utiliser les amines, ou encore les hydrures, les alcoolates, les amidures ou carbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux.

Les amines peuvent être choisies par exemple dans la liste ci-dessus.

Comme hydrure on peut notamment utiliser l'hydrure de sodium ou de potassium.

Comme alcoolate de métal alcalin, on utilise de préférence le t-butylate de potassium.

Comme amidure de métal alcalin on peut notamment utiliser le bis(triméthylsilyl) amidure de lithium.

Comme carbonate, on peut notamment utiliser le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

Le cas échéant, l'intermédiaire de formule III peut être obtenu sous forme d'un sel d'acide généré lors de la réaction de carbonylation et notamment un chlorhydrate. Il est ensuite mis en œuvre dans la réaction de cyclisation sous cette forme.

De préférence, la cyclisation est effectuée sans isolement de l'intermédiaire de formule III.

Les réactions mentionnées à l'étape c) sont d'une manière générale des réactions classiques, bien connues de l'homme du métier. Des exemples de conditions utilisées sont décrits dans la demande WO 02/100860 ou encore dans la demande 04/052891.

10

Les fonctions réactives qu'il convient, le cas échéant, de protéger sont les fonctions acides carboxyliques, amines, amides, hydroxy et hydroxylamines.

La protection de la fonction acide est notamment effectuée sous forme d'esters d'alkyle, d'esters allyliques, de benzyle, benzhydryle ou p-nitrobenzyle.

La déprotection est effectuée par saponification, hydrolyse acide, hydrogénolyse, ou encore clivage à l'aide de complexes solubles du Palladium 0.

Des exemples de ces protections et déprotections sont fournis dans la demande WO 02/100860.

La protection des amines, des azotes hétérocycliques et des amides est notamment effectuée, selon les cas, sous forme de dérivés benzylés ou tritylés, sous forme de carbamates, notamment d'allyle, benzyle, phényle ou tertbutyle, ou encore sous forme de dérivés silylés tels que les dérivés tertbutyle diméthyl, triméthyl, triphényl ou encore diphényl tertbutyl-silyle, ou de dérivés phénylsulfonylalkyle ou cyanoalkyle.

La déprotection est effectuée, selon la nature du groupement protecteur, par le sodium ou le lithium dans l'ammoniac liquide, par hydrogénolyse ou à l'aide de complexes solubles du Palladium 0, par action d'un acide, ou par action du fluorure de tétrabutylammonium ou de bases fortes telles que l'hydrure de sodium ou le t.butylate de potassium.

La protection des hydroxylamines est effectuée notamment sous forme d'éthers de benzyle ou d'allyle.

Le clivage des éthers est effectué par hydrogénolyse ou à l'aide de complexes solubles du Palladium 0.

La protection des alcools et des phénols est effectuée de manière classique, sous forme d'éthers, d'esters ou de carbonates. Les éthers peuvent être des éthers d'alkyle ou d'alkoxyalkyle, de préférence des éthers de méthyle ou de méthoxyéthoxyméthyle, des éthers d'aryle ou de préférence d'aralkyle, par exemple de benzyle, ou des éthers silylés, par exemple les dérivés silylés cités plus haut. Les esters peuvent être n'importe quel ester clivable connu de l'homme du métier et de préférence l'acétate, le propionate ou le

benzoate ou p-nitrobenzoate. Les carbonates peuvent être par exemple des carbonates de méthyle, tertbutyle, allyle, benzyle ou p-nitrobenzyle.

La déprotection est effectuée par les moyens connus de l'homme du métier, notamment la saponification, l'hydrogénolyse, le clivage par des complexes solubles du Palladium O, l'hydrolyse en milieu acide ou encore, pour les dérivés silylés, le traitement par le fluorure de tétrabutylammonium.

Des exemples sont fournis dans la partie expérimentale.

La réaction de sulfatation est effectuée par action des complexes SO_3 -amines tels que SO_3 -pyridine ou SO_3 -diméthylformamide, en opérant dans la pyridine, le sel formé, par exemple le sel de pyridine, pouvant ensuite être échangé par exemple par un sel d'une autre amine, d'un ammonium quaternaire ou d'un métal alcalin. Un exemple est fourni dans la partie expérimentale.

La réaction d'alkylation est effectuée par action sur les dérivés hydroxylés, les énolates d'esters ou de cétones, les amines ou les azotes hétérocycliques, selon les cas, d'un sulfate d'alkyle ou d'un halogénure d'alkyle ou d'alkyle substitué, notamment par un radical carboxy libre ou estérifié. Des réactions d'alkylation peuvent également être réalisées par amination réductrice.

La salification par les acides est le cas échéant réalisée par addition d'un acide en phase soluble au composé. La salification par les bases de la fonction sulfoxy peut être réalisée à partir du sel de pyridinium obtenu lors de l'action du complexe SO_3 -pyridine et on obtient les autres sels à partir de ce sel de pyridinium. On peut encore opérer par échange d'ions sur résine.

La réaction de carbamoylation peut être réalisée par la mise en œuvre d'un chloroformiate ou d'un réactif type Boc-ON puis d'une amine ou, le cas échéant, d'ammoniac.

L'introduction d'un groupe azido peut être effectuée par exemple par action d'azoture de sodium sur un intermédiaire de type mésylate ou par des réactions de type Mitsunobu.

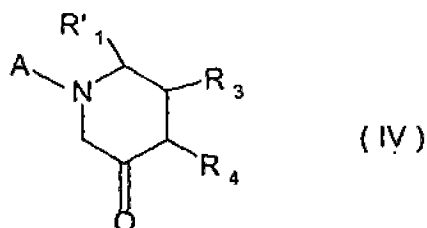
12

La réduction d'un groupe azide peut être effectuée par action de trialkyl ou triarylphosphine.

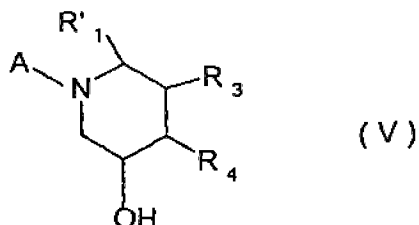
La séparation des énantiomères et diastéréoisomères peut être réalisée selon les techniques connues de l'homme du
5 métier, notamment la chromatographie.

Outre via les procédés décrits précédemment, des composés de formule (I) peuvent être obtenus par des méthodes qui utilisent au départ un composé de formule (II) dans laquelle R'_1 , R_3 , R_4 et HZ ont les valeurs qui conduisent directement
10 (sans transformation) à celles des composés que l'on souhaite préparer. Le cas échéant, celles de ces valeurs qui renfermeraient des fonctions réactives telles que mentionnées plus haut sont alors protégées, la déprotection intervenant à l'issue de l'étape de cyclisation b ou à tout autre moment
15 opportun dans la synthèse. Les protections et déprotections sont alors réalisées comme décrit ci-dessus.

L'invention a encore pour objet un procédé selon ce qui précède, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est obtenu par un procédé selon lequel on traite un composé de
20 formule (IV) :



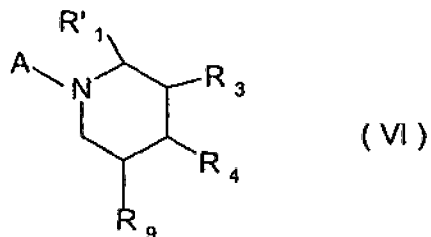
dans laquelle R'_1 , R_3 et R_4 sont définis comme précédemment, et A représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote, par un agent de réduction, pour obtenir un composé de formule (V) :



25 dans laquelle A, R'_1 , R_3 et R_4 conservent leur signification précitée et R_9 représente un groupe partant, que l'on traite

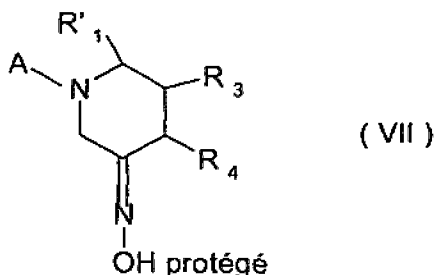
13

par un composé de formule Z_1H_2 dans laquelle Z_1 représente un groupement $-HN-OH$ protégé puis, le cas échéant, par un agent

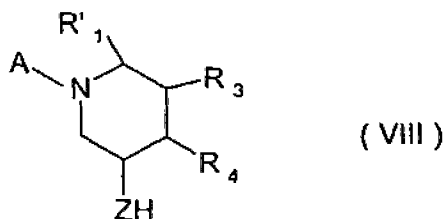


de déprotection de l'atome d'azote approprié.

L'invention a encore pour objet un procédé selon ce qui précède, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est obtenu par un procédé selon lequel on traite un composé de formule (IV) telle que définie précédemment, par l'hydroxylamine protégée au niveau de l'hydroxy, pour obtenir un composé de formule (VII) :



dans laquelle A , R'_1 , R'_2 , R_3 , R'_4 , n et R'_8 sont définis comme précédemment, que l'on fait réagir avec un agent de réduction pour obtenir un composé de formule (VIII) :



dans laquelle A , R'_1 , R_3 , R_4 , n'' et ZH sont définis comme précédemment, que l'on traite, le cas échéant, par un agent de déprotection de l'atome d'azote approprié.

Le groupement protecteur de l'azote est notamment l'un de ceux qui sont cités plus haut.

L'agent de réduction est notamment un borohydrure alcalin.

Le groupe partant est notamment un sulfonate, par exemple un mésylate ou un tosylate, obtenu par action de chlorure de sulfonyle correspondant en présence d'une base, ou un halogène, plus particulièrement un chlore, un brome ou un iode, obtenu par exemple par action du chlorure de thionyle ou de $P(C_6H_5)_3CBr_4$ ou PBr_3 ou, dans le cas d'un atome d'iode, par action d'un iodure alcalin sur un sulfonate.

L'agent de déprotection est notamment l'un de ceux mentionnés plus haut.

10 L'agent de réduction que l'on fait agir sur le composé de formule (VII) est notamment un cyano ou un acétoxyborohydrure de sodium.

Comme indiqué plus haut, les composés de formule générale (I) possèdent une excellente activité antibiotique sur 15 *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que sur des modèles d'infection animale par des souches résistantes aux agents anti-bactériens communément utilisés. Cette activité antibiotique remarquable et inattendue n'avait pas été observée pour les composés décrits dans la demande WO 02/100860.

20 Ces propriétés rendent aptes lesdits composés, sous forme libre, de zwitterions ou de sels d'acides et de bases pharmaceutiquement acceptables à être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections sévères à *Pseudomonas*, notamment les infections nosocomiales et, d'une 25 manière générale, les infections majeures chez les sujets à risques. Il peut en particulier s'agir d'infections des voies respiratoires, par exemple la pneumonie aiguë ou les infections chroniques des voies inférieures, les infections du sang, par exemple les septicémies, les infections aiguës ou 30 chroniques des voies urinaires, celles du système auditif, par exemple l'otite externe maligne, ou l'otite chronique suppurante, celles de la peau et des tissus mous, par exemple les dermatites, les plaies infectées, la folliculite, la pyodermite, les formes rebelles d'acnée, les infections des 35 yeux, par exemple l'ulcère de la cornée, celles du système nerveux, notamment les méningites et les abcès du cerveau, les infections cardiaques telles que l'endocardite, les infections

15

des os et des articulations telles que la pyoarthrose sténoarticulaire, l'ostéomyélite vertébrale, la symphysite pubienne, les infections du tube gastro-intestinal, telles que l'entérocolite nécrosante et les infections péri-rectales.

5 La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques, les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus.

Parmi les composés de formule (I), l'invention a notamment pour objet à titre de médicaments les composés dans lesquels R_3 et R_4 forment ensemble un hétérocycle pyrazolyle ou triazolyle, éventuellement substitué, et parmi ceux-ci, ceux dans lesquels R_1 est choisi dans le groupe constitué par les groupements $(CH_2)_n-NH_2$ et $(CH_2)_n-NHCH_3$, n étant tel que défini précédemment, l'hétérocycle formé par R_3 et R_4 est substitué par un radical alkyle (C_1-C_6).

Parmi les composés de formule (I), l'invention a plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les composés dans lesquels R_1 représente un radical $(CH_2)_n-NH_2$ ou $(CH_2)_n-NHCH_3$, n étant tel que défini précédemment et R_3 et R_4 forment ensemble un cycle pyrazolyle substitué par un radical alkyle (C_1-C_6).

Parmi les composés de formule (I), l'invention a tout particulièrement pour objet à titre de médicament,

- la trans 8-(aminométhyl)-4,8-dihydro-1-méthyl-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépin-6(5H)-one,
- la trans 8-(aminométhyl)-4,8-dihydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépin-6(5H)-one,
- la trans 8-(méthylaminométhyl)-4,8-dihydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépin-6(5H)-one,

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

35 L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif, au moins un des composés selon l'invention tels que définis ci-dessus.

16

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale, notamment intramusculaire, ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

Les compositions selon l'invention peuvent être solides ou
 5 liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les
 10 méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras
 15 d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent notamment se présenter sous forme d'un lyophilisat destiné à être dissout extemporanément dans
 20 un véhicule approprié, par exemple, de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre
 25 0,250 g et 10 g par jour, par voie orale chez l'homme, avec le produit décrit à l'exemple 1 ou encore comprise entre 0,25 g et 10 g par jour par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Les produits de formule (I) peuvent également être utilisés comme désinfectants des instruments chirurgicaux.

30 Les exemples suivants illustrent l'invention.

EXEMPLES

Exemple 1 : sel de sodium et de trifluoroacétate de la trans
8-(aminométhyl)-4,8-dihydro-1-méthyl-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-
 35 méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one
Stade A :

17

4,7-dihydro-1-méthyl-4-((phénylméthoxy)amino)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6(5H),7-dicarboxylate de 6-(1,1-diméthyléthyle) et de 7-méthyle (B)

Le dérivé A (4,7-dihydro-4-hydroxy-1-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6(5H),7-dicarboxylate de 6-(1,1-diméthyléthyle) et de 7-méthyle, décrit dans la demande WO 02100860 (10 g, 32.12 mmol) est mis en suspension dans le dichlorométhane (100 ml) à température ambiante sous azote et sous agitation. La suspension se dissout après l'ajout de triéthylamine (14.30 ml, 10.28 mmol, 3.2eq). Au milieu réactionnel refroidi à -78°C est additionné goutte à goutte une solution de chlorure de méthane sulfonyle (11.4 ml, 96.36 mmol, 3eq) dans le dichlorométhane (12 ml, 1 volume). Après 30 min de contact, l'alcool A est complètement transformé en mésylate.

Une solution de O-benzyl-hydroxylamine dans le dichlorométhane est fraîchement préparée à partir du chlorhydrate de O-benzylhydroxylamine (25.4 g, 160.6 mmol, 5eq). Le chlorhydrate de O-benzylhydroxylamine est dissout dans un mélange de dichlorométhane (100 ml) et d'eau (50 ml). Une solution de soude 2N (85 ml, 176.66 mmol) est ajoutée à 0°C. Après 10 min de contact et décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium durant 45 min, puis concentrée à demi volume. L'addition de cette solution au mésylate préparé ci-dessus se fait à -78°C goutte à goutte sur 1 heure. Le mélange réactionnel est agité en laissant la température remonter progressivement à l'ambiante. On traite par addition d'eau (200 ml) et dilue le milieu avec du dichlorométhane (100 ml), agite, décante puis réextrait la phase aqueuse au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée (200 ml), séchée, puis concentrée à sec. On récupère une poudre amorphe blanche, qui après chromatographie délivre le dérivé B attendu (8.25 g, 66%).

MS (ES (+)) : m/z [M⁺] = 417.2

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): un diastéréoisomère (2 rotamères) δ (ppm) = 1.43 (s, 9H, tBu), 3.15 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.68 / 3.70 (s, 3H, CH₃), 3.84(s, 3H, CH₃), 3.98 (m, 2H, N-CH₂-CH-N), 4.6-4.8

18

(massif, 3H, NH-O-CH₂-Ph et N-CH₂-CH-N), 5.40 / 5.8 (s, 1H, CH-CO₂Me), 7.22-7.31(massif, 5H, Ph), 7.40(s, 1H, H pyrazole)

Stade B :

5 *Trans* 1-méthyl-6-oxo-5-(phénylméthoxy)4,5,6,8-tétrahydro-4,7-méthano-1H-pyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépine-8 (7H) carboxylate de méthyle (C)

Une solution 4N de HCl/ dioxane (400 ml, 15eq) est coulée sur une solution de B (21 g, 50.42 mmol) dissout dans le dioxane (50 ml) à température ambiante. Le mélange réactionnel
10 est agité pendant 30 min, puis le dioxane est évaporé. Le résidu est repris sous agitation dans un mélange d'eau (100 ml) et d'acétate d'éthyle (500 ml). Une solution d'ammoniaque concentrée à 20% (42 ml) est ajoutée à 0°C. L'agitation est poursuivie pendant 30 min. Après décantation la phase aqueuse
15 est ré-extraite avec de l'acétate d'éthyle (2*300 ml), la dernière extraction étant réalisée après saturation de la phase aqueuse avec du NaCl. La phase organique est séchée puis concentrée. On obtient l'intermédiaire pipéridine déprotégée sous forme d'une huile jaune (m=15.7 g, 98%) qui est repris
20 dans l'acétonitrile (400 ml). A ce mélange refroidi à 0°C, sont ajoutés la triéthylamine (21 ml, 151.2 mmol, 3eq), puis le diphosgène (3.04 ml, 25.2 mmol, 0.5eq) coulé goutte à goutte sur 30 min. Après une nuit de contact à température ambiante, le milieu est concentré puis repris avec de
25 l'acétate d'éthyle (500 ml) et traité avec une solution d'acide tartrique 10% (200 ml). Le mélange est agité, décanté. La phase organique est lavée par une solution d'acide tartrique 10% (2*200 ml), par une solution de NaCl saturée, puis séchée et concentrée sous pression réduite. Le produit
30 blanc obtenu (m=15.3 g, 89%) est repris dans le dichlorométhane (150 ml). Du 1-8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (7.53 ml, 50.04 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 2h, traité avec de l'eau (200 ml), agité, décanté. La phase organique est lavée avec de l'eau
35 (2*200 ml), puis avec une solution de NaCl saturée (1*200 ml), et séchée sur MgSO₄, puis concentrée à sec.

19

On récupère le dérivé C attendu (m=14.72 g, 85%), sous forme d'un solide blanc

MS (ES (+)) : m/z [M⁺]=343

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.25 (d, 1H, N-CH₂-CH-N),
 5 3.45 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.80 (s, 3H, CH₃), 3.88 (s, 3H, CH₃), 3.9 (s, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.7 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 5.02 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 5.22 (s, 1H, CH-CO₂Me), 7.39-7.43 (massif, 6H, H pyrazole + Ph)

Stade C :

10 4,8-dihydro-8-(hydroxyméthyl)-1-méthyl-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one (D)

Une solution de C (5g, 14.60 mmol) dans un mélange de tétrahydrofurane (150 ml) / méthanol (50 ml) anhydres, sous azote et sous agitation, est refroidie à -10°C. Du borohydrure
 15 de lithium (668 mg, 30.67 mmol, 1.2eq) est ajouté au milieu réactionnel. Après 2 h d'agitation à -10°C, 1.2eq supplémentaires de LiBH₄ sont ajoutés. La réaction est traitée à froid 2 h plus tard par une solution à 10% de NaH₂PO₄. Le tétrahydrofurane et le méthanol sont évaporés sous pression
 20 réduite (200 mbar, 40°C). Le mélange résiduel est repris avec de l'acétate d'éthyle (200 ml), agité et décanté. La phase aqueuse est réextraite avec de l'acétate d'éthyle (100 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec. La poudre jaune clair obtenue (6.6 g) est
 25 chromatographiée sur silice (éluant-acétate d'éthyle) pour donner le dérivé D (3.2 g, 10.18 mmol, 64%).

MS (ES (+)) : m/z [M⁺]=315

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 3.16 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N),
 3.48 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.71 (s, 3H, CH₃), 3.81-3.91
 30 (massif, 2H, CH₂OH), 4.44 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.48 (m, 1H, CHCH₂OH), 4.88 (m, 2H, N-O-CH₂-Ph), 5.20 (m, 1H, OH), 7.35-7.40 (massif, 6H, H pyrazole + Ph).

Stade D :

Trans 4,8-dihydro-1-méthyl-8-[(méthylsulfonyl)oxyméthyl]-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one (E)

35

20

Le dérivé D (2.76 g, 8.78 mmol) est mis en solution dans du dichloromethane (100 ml) à température ambiante sous azote et sous agitation. Après refroidissement à 0°C, on ajoute de la triéthylamine (1.83 ml, 13.17 mmol, 1.5eq), puis goutte à goutte une solution de chlorure de mesyle (1.61 g, 14.05 mmol) dans le dichloromethane (100 ml). Le bain de glace est retiré en fin d'addition. Au bout d'une heure de contact à température ambiante, la réaction est traitée sous agitation par une solution à 10% de NaH₂PO₄ (80 ml). Après agitation et

10 décantation, la phase aqueuse est réextraite au dichlorométhane (50 ml). La phase organique est séchée, puis concentrée sous pression réduite pour donner le dérivé attendu (3.44 g, rendement quantitatif).

MS (ES (+)) : m/z [M⁺]=393

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 3.23 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.26 (s, 3H, CH₃), 3.45 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.76 (s, 3H, CH₃), 4.52 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.58 (dd, 1H, CH-CH₂-OMs), 4.66 (dd, 1H, CH-CH₂-OMs), 4.88 (m, 3H, CHCH₂OMs et N-O-CH₂-Ph), 7.35-7.45 (massif, 6H, H pyrazole + Ph)

20 Stade E :

trans 8-(azidométhyl)-4,8-dihydro-1-méthyl-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7*H*-pyrazolo[3,4-*e*] [1,3] diazépín-6(5*H*)-one (F)

De l'azidure de sodium est ajouté en une seule fois (1.71 g, 26.3 mmol) à une solution de E (3.44 g, 8.78 mmol) dans le diméthylformamide (70 ml) à température ambiante sous azote et sous agitation. Le milieu réactionnel est chauffé à 65°C toute une nuit, puis traité par une solution aqueuse à 10% de NaH₂PO₄ (50 ml). Après agitation et décantation, la phase aqueuse est réextraite au dichloromethane (2*50 ml). La phase

25 organique est séchée, puis concentrée sous pression réduite pour donner 3.96 g de dérivé F attendu (3 g, 8.78 mmol).

MS (ES (+)) : m/z [M⁺]=340

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 3.20 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.48 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.66 (dd, 1H, CH-CH₂-N₃), 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.92 (dd, 1H, CH-CH₂-N₃), 4.50 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.76 (dd, 1H, CHCH₂ON₃), 4.89 (m, 2H, N-O-CH₂-Ph), 7.35-7.45 (massif, 6H, H pyrazole + Ph)

Stade F :

trans [[4,8-dihydro-1-méthyl-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7*H*-pyrazolo[3,4-*e*] [1,3] diazépín-8-yl]méthyl]-carbamate de 1,1-diméthyléthyle (*G*)

5 Une solution molaire de triméthylphosphine (3.4 ml, 3.4 mmol) est ajoutée goutte à goutte à une solution de *F* (1.15 g, 3.39 mmol) dans un mélange toluène (5 ml) et tétrahydrofurane (5 ml) à température ambiante sous azote et sous agitation. Après 3 h de contact, une solution de BOC-ON
10 (0.92 g, 3.6 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 ml) est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel refroidi à 0°C. L'agitation est poursuivie pendant 3 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est traité par une solution aqueuse à 10% de NaHCO₃ (50 ml). Après agitation et décantation, la phase
15 aqueuse est réextraite à l'acétate d'éthyle (50 ml). La phase organique est séchée, puis concentrée sous pression réduite pour donner une huile (2.2 g). Le produit brut est chromatographié sur colonne de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 5/5). On obtient le produit attendu (0.62 g,
20 1.49 mmol, 70%).

MS (ES (+)) : m/z [M⁺]=414

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.39 (s, 9H, tBu), 3.05 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.19 (dd, 1H, CH-CH₂-NHBOC), 3.27 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.78 (m, 1H, CH-CH₂-NHBOC), 3.88
25 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.48 (dd, 1H, CHCH₂NHBOC), 4.79 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 4.92 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 5.18 (m, 1H, H mobile), 7.35 (s, 1H, H pyrazole), 7.37-7.48 (massif, 5H, Ph)

Stade G :

Sel de pyridinium du *trans* [[4,8-dihydro-1-méthyl-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7*H*-pyrazolo[3,4-*e*] [1,3] diazépín-8-yl]méthyl]-carbamate de 1,1-diméthyléthyle (*H*).

Du palladium 10% sur charbon (140 mg) est ajouté à une solution de *G* (0.6 g, 1.45 mmol) dans le méthanol (10 ml). Le milieu réactionnel est hydrogéné pendant 3h. Le méthanol est
35 ensuite évaporé sous pression réduite pour donner l'intermédiaire débenzylé.

MS (ES (+)) : m/z [M⁺]=324

22

L'intermédiaire débenzylé est repris dans la pyridine (3 ml) en présence du complexe pyridine / sulfure de trioxyde (462 mg, 2.9 mmol). La réaction est maintenue sous agitation à température ambiante pendant une nuit. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de silice (éluant dichloromethane 100% puis gradient avec du méthanol de 5% à 20%) pour donner le dérivé H (0.49 g, 1.25 mmol, 84%).

MS (ES (+)) : m/z [M⁺]=402

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) =1.41 (s, 9H, tBu), 3.30-3.80 (massif, 4H, 2 CH₂), 3.72 (s, 3H, CH₃), 4.42 (dd, 1H, CHCH₂ONHBOC), 4.64 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7.21 (m, 1H, H mobile), 7.35 (s, 1H, H pyrazole), 8.02 (dd, 2H, pyridine), 8.54 (m, 1H, pyridine), 8.91 (m, 2H, pyridine)

15 Stade H :

Sel de sodium de la *trans* [[4,8-dihydro-1-méthyl-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-8-yl]méthyl]-carbamate de 1,1-diméthyléthyle (I)

Une suspension de 60 g de résine DOWEX 50WX8 dans une solution de soude 2N (300 ml) est agitée pendant une heure, puis versée sur une colonne à chromatographie. On élue à l'eau déminéralisée jusqu'à pH neutre, puis conditionne la colonne avec un mélange eau/THF 90/10. Le dérivé H (0.49 g, 1.01 mmol) est dissout dans un minimum d'eau, déposé sur la colonne, puis élué avec un mélange eau/THF 90/10. Les fractions contenant le substrat sont réunies et congelées. La solution congelée est lyophilisée pour conduire au produit I attendu (0.44 g, 1.03 mmol, 100%).

MS (ES (-)) : m/z [M⁻]=402

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) =1.39 (s, 9H, tBu), 3.30-3.72 (m, 7H, 2 CH₂, CH₃), 4.42 (m, 1H, CHCH₂ONHBOC), 4.64 (s, 1H, N-CH₂-CH-N), 7.16 (m, 1H, H mobile), 7.35 (s, 1H, H pyrazole).

Stade I :

Sel de sodium et de trifluoroacétate de la *trans* 8-(aminométhyl)-4,8-dihydro-1-méthyl-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one (J)

23

Une solution d'acide trifluoroacétique (10 ml) dans le dichloromethane (10 ml) est coulée goutte à goutte sur une solution de I (0.15 g, 0.35 mmol) dans le dichloromethane (5 ml) sous azote et refroidie à 0°C. La réaction est maintenue sous agitation pendant 1h à température ambiante. Le mélange est évaporé à sec et repris dans un minimum d'eau. La solution est congelée puis lyophilisée pour donner le dérivé J attendu (193 mg, 0.35 mmol, 100%).

MS (ES (-)) : m/z [M⁻]=301

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ (ppm) = 3.32 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.33-3.37 (m, 2H, 2CH), 3.43 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.74 (s, 3H, CH₃), 4.73 (m, 2H, CH-CH₂-NH₃⁺), 7.41 (s, 1H, H pyrazole), 8.10 (m, 3H, NH₃⁺)

Exemple 2 : Le sel de sodium et de trifluoroacétate de la

trans 8-(amino-méthyl)-4,8-dihydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one

Stade A :

trans-8-(hydroxyméthyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e][1,3]diazépín-6(5H)-one

L'ester trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e][1,3]diazépín-8-carboxylate de méthyle décrit dans le brevet WO 2004/052891 (Exemple 1, stade K) (5 g, 15.2 mmol) est mis en solution dans un mélange méthanol/tétrahydrofurane anhydres 1/1 (100 mL), sous azote. Du NaBH₄ (2.3 g, 60.9 mmol) est alors ajouté par portions. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est traité avec une solution aqueuse 10% de NaH₂PO₄ (100 mL). Après évaporation à sec, le mélange réactionnel est repris dans l'eau. Le précipité formé est agité une nuit dans la glace, puis filtré et séché au moins 24h sous vide en présence de P₂O₅, pour donner le composé attendu (3.30 g, 11.0 mmol, 72%) sous forme de poudre blanche.

MS (ES(+)) : m/z [M+H]⁺ = 301

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ(ppm) = 3.18-3.50 (ABX, 2H, N-CH₂-CH-N), 3.65-3.76 (ABX, 2H, N-CH-CH₂-OH), 4.34 (t, 1H, N-CH-CH₂-

24

OH), 4.46 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.88 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.29-7.43 (m, 5H, Ph), 7.66 (s, 1H, H pyrazole), 12.72 (broad, 1H, OH).

Stade B :

trans [[4,8-dihydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-8-yl)méthyl]-carbamate de 1,1-diméthyle

L'alcool obtenu au stade A de l'exemple 2 (1.73 g, 5.76 mmol) est mis en solution dans la pyridine anhydre (35 mL) sous azote, à 0°C. Puis du chlorure de méthanesulfonyle (1.78 mL, 23 mmol) est ajouté goutte à goutte. Après 2h30 d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (100 mL), puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont ensuite lavées 5 fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées sous vide pour donner le dérivé dimésylé attendu sous forme d'huile jaune.

L'intermédiaire dimésylé est mis en solution dans du diméthylformamide anhydre (45 mL), sous azote, en présence d'azoture de sodium (1.12 g, 17.3 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 24 heures. Si nécessaire 1 éq. d'azoture est ajouté pour que la conversion soit complète. Lorsque la réaction est complète, le mélange est traité avec une solution aqueuse 10% de NaH₂PO₄ (100 mL) puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées sous vide pour donner l'azoture attendu sous forme d'huile jaune.

L'intermédiaire est mis en réaction, sous azote, dans l'éthanol absolu (17.5 mL). Puis sont ajoutés successivement du di-tert-butyl dicarbonate (1.38 g, 6.34 mmol), du triéthylsilane (1.38 mL, 8.64 mmol) et de l'hydroxyde de palladium sur charbon 10% Degussa (52 mg). Après une nuit à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré puis concentré pour donner une huile jaune brute. Ce brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant gradient CH₂Cl₂/MeOH 100/0 à 95/5 par

25

1%) pour conduire au composé attendu (1.36 g, 3.40 mmol, 34%) sous forme de solide blanc.

MS (ES(+)) : m/z $[M+H]^+ = 401$

^1H RMN (400MHz, MeOH- d_4) : δ (ppm) = 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.21-3.59 (m, 4H, N-CH₂-CH-N et N-CH-CH₂-NHBoc), 4.36 (m, 1H, N-CH-CH₂-OH), 4.46 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.99 (AB, 2H, CH₂-Ph), 7.41-7.52 (m, 5H, Ph), 7.63 (s, 1H, H pyrazole).

Stade C :

trans [[4,8-dihydro-1-tert-butoxycarbamate-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-8-yl)méthyl]-carbamate de 1,1-diméthyle

Le composé obtenu au stade B de l'exemple 2 (104 mg, 0.26 mmol) est mis en solution dans du dichlorométhane anhydre (2.5 mL) puis du di-tert-butyl dicarbonate (114 mg, 0.52 mmol) et de la diméthylaminopyridine (32 mg, 0.26 mmol) sont ajoutés au mélange. Après 1 nuit d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est traité avec de l'eau. Les phases sont séparées puis la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/AcOEt 90/10) pour donner le produit attendu (76 mg, 0.15 mmol, 59%).

MS (ES(+)) : m/z $[M+H]^+ = 500$

25 Stade D :

sel de pyridinium du *trans* [[4,8-dihydro-1-tert-butoxycarbamate-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-8-yl)méthyl]-carbamate de 1,1-diméthyle

Le composé obtenu au stade C de l'exemple 2 (76 mg, 0.15 mmol) est mis en solution, sous azote, dans un mélange diméthylformamide/CH₂Cl₂ 1/3 anhydre (0.87 mL). Du palladium 10% sur charbon à 50% en eau (49 mg) est ajouté. Après trois purges vide/azote, le mélange réactionnel est placé sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à disparition du produit de départ en HPLC. Le mélange est alors concentré sous vide puis co-évapouré trois fois avec du dichlorométhane anhydre, enfin séché sous cloche à vide en présence de P₂O₅ pendant 2h.

26

Le dérivé débenzylé est repris dans de la pyridine anhydre (0.43 mL), sous azote, en présence du complexe pyridine/sulfure de trioxyde (48 mg, 0.30 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à conversion complète en HPLC, puis évaporé à sec après traitement par ajout d'eau. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂/MeOH 90/10) pour donner le composé attendu (47 mg, 0.083 mmol, 55%).

MS (ES(-)) : m/z [M-2*BOC-H]⁻ = 388

¹H RMN (400MHz, MeOH-d₄) : δ(ppm) = 1.52 (s, 18H, 2x C(CH₃)₃), 3.50 (m, 4H, N-CH₂-CH-N et CH₂-NHBoc), 4.62 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4.85 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7.72 (s, 1H, H pyrazole).

Stade E :

sel de sodium et de trifluoroacétate de la trans [[8-(aminométhyl)-4,8-dihydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one

Une suspension de 6g de résine DOWEX 50WX8 dans une solution de soude 2N (30 mL) est agitée à température ambiante pendant 1h, puis versée sur une colonne à chromatographier. Après rinçage avec H₂O jusqu'à pH neutre, la colonne est conditionnée avec un mélange THF/H₂O 10/90. Le dérivé obtenu au stade D de l'exemple 2 (47 mg, 0.08 mmol) est dissout dans un minimum de méthanol puis déposé sur la colonne. Après élution avec un mélange THF/H₂O 10/90, les fractions contenant le produit attendu sont rassemblées, congelées, puis lyophilisées pour conduire au sel de sodium attendu.

Le sel de sodium est repris dans le dichlorométhane anhydre (1.04 mL) sous azote puis refroidit à 0°C. Une solution d'acide trifluoroacétique/dichlorométhane anhydre 1/1 (2.04 mL) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 45 min. Après évaporation à sec puis co-évaporation avec du dichlorométhane anhydre, le composé est repris dans l'eau (~2 mL) puis congelé et lyophilisé pour donner le sel attendu (16 mg, 0.030 mmol, 36%) sous forme de poudre jaune pâle.

MS (ES(-)) : m/z [M-H]⁻ = 288

27

^1H RMN (400MHz, MeOH- d_4) : δ (ppm) = 3.37-3.69 (m, 4H, N- CH_2 -CH-N et CH- CH_2 -NH $_2$), 4.81 (dd, 1H, CH -CH $_2$ -NH $_2$), 4.98 (d, 1H, N-CH $_2$ -CH-N), 7.79 (s, 1H, H pyrazole).

5 Exemple 3 : Sel de sodium et de trifluoroacétate de la trans
[[8-(méthylaminométhyl)-4,8-dihydro-1-méthyl-6-oxo-5-
(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-
6(5H)-one

Stade A :

10 Iodure du trans [[[4,8-dihydro-1-méthyl-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-8-yl]méthyl]-méthylamino]triméthylphosphonium

Une solution molaire de triméthylphosphine (1.5 mL, 1.5 mmol) est ajoutée goutte à goutte à une solution du dérivé
 15 obtenu au stade E de l'exemple 1 (0.5 g, 1.25 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (15 mL) à température ambiante sous azote et sous agitation. Après 2h d'agitation, l'iodure de méthane (0.21 g, 3.75 mmol) est ajouté au milieu réactionnel. Il se forme rapidement un précipité jaune clair.
 20 Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le produit brut est trituré dans dichlorométhane. Le précipité est filtré pour donner le produit (0.42 g, 1.04 mmol, 84%) attendu sous forme de sel d'iode de couleur jaunâtre.

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

^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) sous forme de 2 conformères : δ (ppm) = 2.04 (s, 3H, CH_3P), 2.32 (s, 3H, CH_3P), 2.35 (s, 3H, CH_3P), 3.03 (s, 3H, P-NCH $_3$ (A)-CH $_2$), 3.05 (s, 3H, P-NCH $_3$ (B)-CH $_2$), 3.37 (m, 1H, N-CH $_2$ -CH-N ou CH-CH $_2$ -N(CH $_3$)P), 3.44 (m, 1H, N-CH $_2$ -CH-N ou
 30 CH-CH $_2$ -N(CH $_3$)P), 3.69 (m, 1H, N-CH $_2$ -CH-N ou CH-CH $_2$ -N(CH $_3$)P), 3.82 (s, 3H, CH $_3$), 3.88 (m, 1H, N-CH $_2$ -CH-N ou CH-CH $_2$ -N(CH $_3$)P), 4.05 (d, 1H, N-CH $_2$ -CH-N), 4.59 (d, 1H, CH -CH $_2$ -N(CH $_3$)P), 4.88 (d, 1H, N-O-CH $_2$ -Ph), 5.00 (d, 1H, N-O-CH $_2$ -Ph), 7.35 (s, 1H, H pyrazole), 7.37-7.45 (massif, 5H, Ph)

35 Stade B :

28

trans 8-(méthylaminométhyl)-4,8-dihydro-1-méthyl-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7*H*-pyrazolo[3,4-*e*] [1,3] diazépín-6(5*H*)-one

A une solution aqueuse de carbonate de sodium (2.5N, 9 mL) est ajouté le dérivé obtenu au stade A de l'exemple 3 (0.42 g, 1.04 mmol). Le milieu réactionnel est agité à 55°C pendant 3h30. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est saturé de chlorure de sodium en présence d'acétate d'éthyle (25 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x25 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour délivrer une huile jaune (0.26 g). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant dichlorométhane 100% puis gradient avec du méthanol de 2% à 10%) pour donner le dérivé attendu (0.084 g, 0.256 mmol, 26%).

MS (ES (+)) : m/z $[M+H]^+ = 328$

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.97-3.00 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.00 (CH-CH₂-NCH₃), 3.15 (dd, 1H, CH-CH₂-NCH₃), 3.9 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.75 (s, 3H, CH₃), 3.98 (d, 1H, CH-CH₂-N(CH₃)Boc), 4.72 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.90 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 5.03 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 7.30 (s, 1H, H pyrazole), 7.34-7.44 (massif, 5H, Ph)

Stade C :

trans [[4,8-dihydro-1-méthyl-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7*H*-pyrazolo[3,4-*e*] [1,3] diazépín-8-yl]méthyl]-méthyl-carbamate de 1,1-diméthyléthyle

Le dérivé obtenu au stade B de l'exemple 3 (80 mg, 0.244 mmol) est mis en solution dans le dichlorométhane (1 mL) puis à température ambiante est additionné successivement de la triéthyle amine (60 μ L, 0.488 mmol) et du di-tert-butylldicarbonate (106 mg, 0.488 mmol). Après 4h d'agitation à température ambiante, une solution saturée de chlorure de sodium (5 mL) est additionnée au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane (3x20 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour donner une poudre blanche amorphe (157 mg). Le brut réactionnel est

29

chromatographié sur colonne de silice (éluant dichlorométhane 100% puis gradient avec de l'acétate d'éthyle de 20% à 30%) pour donner le dérivé attendu (0.068 g, 0.159 mmol, 60%).

MS (ES (+)) : m/z [M+H]⁺=428

- 5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.59 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.05 (s, 3H, CH₃NBoc-CH₂), 3.10 (m, 3H, N-CH₂-CH-N, CH-CH₂-NBoc), 3.75 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.85 (s, 3H, CH₃), 3.99 (s, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.75 (m, 1H, CH-CH₂-N(CH₃)Boc), 4.90 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 5.02 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 7.37 (s, 1H, H pyrazole), 7.40-7.46 (massif, 5H, Ph)

Stade D :

Sel de pyridinium du *trans* [[4,8-dihydro-1-méthyl-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-8-yl]méthyl]-méthyl-carbamate de 1,1-diméthyléthyle

- 15 En procédant comme indiqué au stade G de l'exemple 1, le composé obtenu au stade C de l'exemple 3 (0.068 g, 0.159 mmol) dans le méthanol (5 mL), en présence de palladium 10% sur charbon (25 mg) conduisent au produit débenzylé.

MS (ES (+)) : m/z [M+H]⁺ = 337

- 20 L'intermédiaire débenzylé, la pyridine (1 mL), le complexe pyridine/sulfure de trioxyde (50 mg, 0.318 mmol) conduisent au sel attendu (0.045 g, 0.090 mmol, 100%).

MS (ES (-)) : m/z [M-H]⁻ = 416

- ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) sous forme de 2 conformères : δ (ppm)
25 = 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.09 (s, 3H, CH₃(A)NHBoc), 3.10 (s, 3H, CH₃(B)NHBoc), 3.37 (m, 1H, BocN(CH₃)-CH₂-CH ou N-CH₂-CH-N), 3.58 (m, 1H, BocN(CH₃)-CH₂-CH ou N-CH₂-CH-N), 3.75 (s, 3H, CH₃), 3.84 (m, 1H, BocN(CH₃)-CH₂-CH ou N-CH₂-CH-N), 3.90 (m, 1H, BocN(CH₃)-CH₂-CH ou N-CH₂-CH-N), 4.90 (m, 2H, N-CH-CH₂-N, N-CH₂-CH-N + signal H₂O), 7.54 (s, 1H, H pyrazole), 8.16 (dd, 2H, pyridine), 8.70 (dd, 2H, pyridine), 8.94 (d, 1H, pyridine)

Stade E :

Sel de sodium de la *trans* [[4,8-dihydro-1-méthyl-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-8-yl]méthyl]-méthyl-carbamate de 1,1-diméthyléthyle

- 35 En procédant comme indiqué au stade H de l'exemple 1, le sel obtenu au stade D de l'exemple 3 (0.045 g, 0.090 mmol), la

30

résine DOWEX 50WX8 (30 g) et la soude 2N (150 mL) conduisent au sel de sodium attendu (0.039 g, 0.090 mmol, 100%).

MS (ES (-)) : m/z $[M-H]^- = 416$

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) sous forme de 2 conformères : δ (ppm)
 5 =1.56 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.09 (s, 3H, CH₃(A)NHBoc), 3.10 (s, 3H, CH₃(B)NHBoc), 3.37 (m, 1H, BocN(CH₃)-CH₂-CH ou N-CH₂-CH-N), 3.64 (m, 1H, BocN(CH₃)-CH₂-CH ou N-CH₂-CH-N), 3.75 (s, 3H, CH₃), 3.84 (m, 1H, BocN(CH₃)-CH₂-CH ou N-CH₂-CH-N), 3.93 (m, 1H, BocN(CH₃)-CH₂-CH ou N-CH₂-CH-N), 4.90 (m, 2H, N-CH-CH₂-N, N-CH₂-CH-N + signal H₂O), 7.55 (s, 1H, H pyrazole).

Stade F :

Sel de sodium et de trifluoroacétate de la trans 8-(méthylaminométhyl)-4,8-dihydro-1-méthyl-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépín-6(5H)-one

15 En procédant comme indiqué au stade I de l'exemple 1, le sel de sodium obtenu au stade E de l'exemple 3 (0.039 g, 0.088 mmol), le dichlorométhane (5 mL) et un mélange d'acide trifluoroacétique/dichlorométhane anhydre 1/1 (4 mL) conduisent au produit attendu (39 mg, 0.08 mmol, 100%).

20 MS (ES (-)) : m/z $[M-H]^- = 315$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) = 2.76 (s, 3H, CH₃NH₂⁺-CH₂), 3.30-3.50 (m, 4H, N-CH₂-CH-N, NH₂⁺-CH₂-CH), 3.75 (s, 3H, CH₃), 4.74 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.82 (d, 1H, CH-CH₂-NH₂⁺CH₃), 7.43 (s, 1H, H pyrazole), 8.67 (m, 2H, NH₃⁺)

25 Exemple 4: Composition pharmaceutique

On a préparé une composition pour injection renfermant:

- Composé de l'exemple 1: 500 mg
- Excipient aqueux stérile: q.s.p. 5 cm³

30 ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Activité in vitro, méthode des dilutions en milieu liquide :

On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit la même quantité de milieu nutritif stérile, on distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier
 35 puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne. Après incubation de 24 heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination, ce qui

31

permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en µg/ml.

On effectue ainsi des tests avec les produits des exemples 1 et 2 en comparaison avec les produits des exemples 18 et 19 de la demande WO 02/100860. Les produits des exemples 1 et 2 se révèlent très actifs sur *Pseudomonas aeruginosa*, ce qui n'est pas du tout le cas des produits de comparaison.

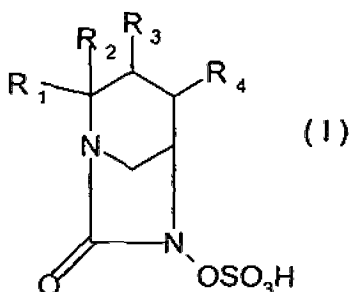
Activité sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (comparaison avec les autres exemples) (MIC (µg/mL) 24 h)	Pdt Ex 1	Pdt Ex 2	Pyrazole amide (Ex 19 Demande de brevet WO 02/1000860)	Pyrazole ester (Ex18 demande de brevet WO 02/1000860)
1771 souche type sauvage	0,12	0,25	>32	>32

Souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> exprimant des mécanismes de résistance (MIC (µg/mL) 24 h)	Pdt Ex 1	Pdt Ex 2	Imipenem	Ceftazidime
1771 type sauvage	0,12	0,25	1	1
PAO1 type sauvage	1	-	1	2
Résistantes via β-[8 souches]	1-2	0,25-1	2-32	2-32
Résistantes via pompes à efflux [11/5 souches]	0,5- 4 / 0,25-0,5	- / 0,5-1	0,25- 4	<= 0,03-8
Résistantes via mutation de porine [1 souche]	2	-	16	2

32

REVENDICATIONS

1) Les composés de formule générale (I) :



dans laquelle R_1 représente un radical $(CH_2)_n-NH_2$ ou $(CH_2)_n-NHR$, R étant un alkyle (C_1-C_6) et n étant égal à 1 ou 2 ;

R_2 représente un atome d'hydrogène ;

R_3 et R_4 forment ensemble un hétérocycle azoté à caractère aromatique à 5 sommets renfermant 1, 2 ou 3 atomes d'azote éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements R' , R' étant choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, les radicaux alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ;

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

2) Les composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_3 et R_4 forment ensemble un radical pyrazolyle ou triazolyle éventuellement substitué.

3) Les composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R_1 est choisi dans le groupe constitué par les groupements $(CH_2)_n-NH_2$ et $(CH_2)_n-NHCH_3$, n étant tel que défini à la revendication 1, l'hétérocycle formé par R_3 et R_4 est substitué par un radical alkyle (C_1-C_6).

4) Les composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R_1 représente un radical $(CH_2)_n-NH_2$ ou $(CH_2)_n-NHCH_3$, n étant tel que défini à la revendication 1

33

et R_3 et R_4 forment ensemble un cycle pyrazolyle substitué par un radical alkyle (C_1-C_6).

5) - la trans 8-(aminométhyl)-4,8-dihydro-1-méthyl-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépin-6(5H)-one,

- la trans 8-(aminométhyl)-4,8-dihydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépin-6(5H)-one,

10 - la trans 8-(méthylaminométhyl)-4,8-dihydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-pyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépin-6(5H)-one,

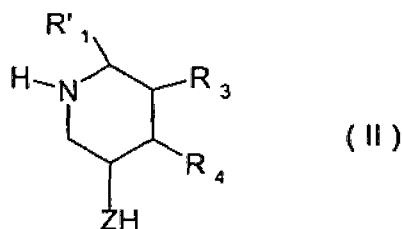
sous forme libre, de zwitterion et de sels avec les bases et les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

15

6) Procédé pour la préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'il comporte :

a) une étape au cours de laquelle on fait réagir, avec un agent de carbonylation, le cas échéant en présence d'une base, un composé de formule (II) :

20



dans laquelle:

R'_1 représente un radical CN, COOH protégé, COOR ou $(CH_2)_nR'_5$,

25

R'_5 est un radical OH protégé, CN, NH_2 ou NHR protégé, CO₂H protégé, CO₂R,

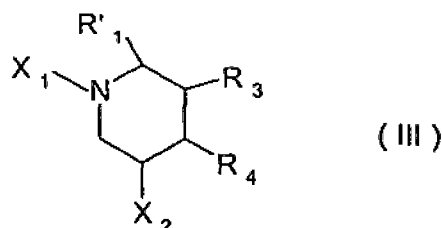
n , R , R_3 et R_4 sont tels que définis ci-dessus, le substituant aminoalkyle éventuellement présent sur l'hétérocycle formé par R_3 et R_4 étant alors le cas échéant protégé,

30

ZH représente un groupement -NHOH protégé,

en vue d'obtenir un composé intermédiaire de formule (III) :

34



dans laquelle :

R'1, R3 et R4 ont les mêmes significations que ci-dessus et soit X1 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur et X2 représente un groupement -Z-CO-X3, X3 représentant le

reste de l'agent de carbonylation, soit X2 est un groupement -ZH et X1 représente un groupement CO-X3, X3 étant défini comme ci-dessus ;

b) une étape au cours de laquelle on cyclise l'intermédiaire obtenu précédemment, en présence d'une base ;

et en ce que :

c) le cas échéant, l'étape a) est précédée et/ou l'étape b) est suivie de l'une ou de plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre approprié :

- protection des fonctions réactives,
- déprotection des fonctions réactives,
- estérification
- saponification,
- sulfatation,
- réduction d'esters,
- alkylation,
- carbamoylation,
- formation d'un groupe azido,
- réduction d'un azido en amine,
- salification,
- échange d'ions,
- dédoublement ou séparation de diastéréoisomères.

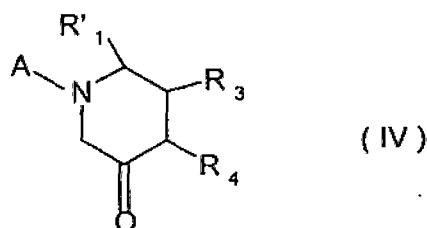
7) Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'agent de carbonylation est choisi dans le groupe constitué par le phosgène, le diphosgène, le triphosgène, les chloro-formiates d'aryle, d'aralkyle, d'alkyle et

35

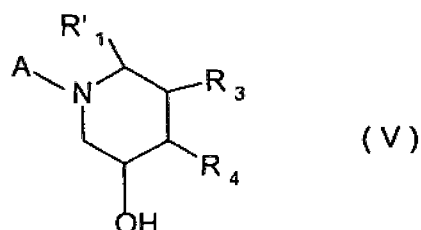
d'alkényle, les dicarbonates d'alkyle, le carbonyl-diimidazole et leurs mélanges.

8) Procédé selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que la réaction de carbonylation a lieu en présence d'une amine.

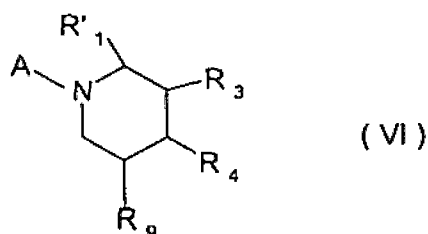
9) Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est obtenu par un procédé selon lequel on traite un composé de formule (IV) :



dans laquelle R'_1 , R_3 et R_4 sont définis comme à la revendication 6, et A représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote, par un agent de réduction, pour obtenir un composé de formule (V) :



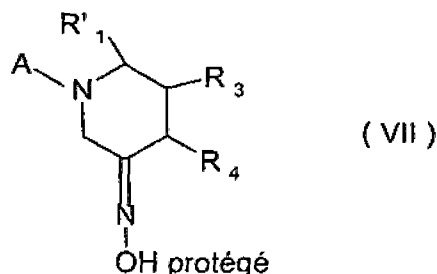
dans laquelle A, R'_1 , R_3 et R_4 conservent leur signification précitée, dans lequel, le cas échéant, l'on remplace le groupement OH par un groupe partant, pour obtenir un composé de formule (VI) :



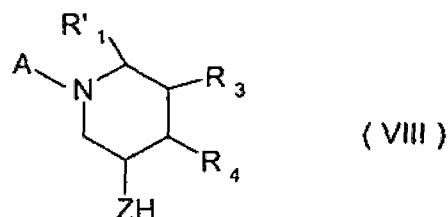
36

dans laquelle A, R'₁, R₃ et R₄ conservent leur signification précitée et R₂ représente un groupe partant, que l'on traite par un composé de formule Z₁H₂ dans laquelle Z₁ représente un groupement -HN-OH protégé puis, le cas échéant, par un agent de déprotection de l'atome d'azote approprié.

- 10) Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est obtenu par un procédé selon lequel on traite un composé de formule (IV) telle que définie précédemment, par l'hydroxylamine protégée au niveau de l'hydroxy, pour obtenir un composé de formule (VII) :



dans laquelle A, R'₁, R₃ et R₄ sont définis comme à la revendication 9, que l'on fait réagir avec un agent de réduction pour obtenir un composé de formule (VIII) :



dans laquelle A, R'₁, R₃, R₄, n'' et ZH sont définis comme précédemment, que l'on traite, le cas échéant, par un agent de déprotection de l'atome d'azote approprié.

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

WO 2008/142285

PCT/FR2008/000509

37

12) A titre de médicaments, les produits tels que définis à la revendication 5.

5 13) Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un médicament selon l'une des revendications 11 ou 12.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2008/000509

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/18 A61K31/529 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	EP 1 798 231 A (NOVEXEL [FR]) 20 June 2007 (2007-06-20) page 2 - page 7, line 5	1-13
Y	WO 2004/052891 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 24 June 2004 (2004-06-24) cited in the application page 129 - page 131; claims 1-30	1-13
X	WO 02/100860 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; ASZODI JOSEPH [US]; LAMPILAS MAXIME [FR]; MUSI) 19 December 2002 (2002-12-19) cited in the application claims 1-24	1-13
Y	WO 02/10172 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; LAMPILAS MAXIME [FR]; ASZODI JOZSEF [FR]; ROWL) 7 February 2002 (2002-02-07) claims 1-16	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 octobre 2008

Date of mailing of the international search report

05/11/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, Georgia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/000509

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1798231	A	20-06-2007	NONE	
WO 2004052891	A	24-06-2004	AT 405567 T AU 2003294104 A1 CA 2507607 A1 EP 1569935 A1 FR 2848210 A1 JP 2006512335 T KR 20050088302 A	15-09-2008 30-06-2004 24-06-2004 07-09-2005 11-06-2004 13-04-2006 05-09-2005
WO 02100860	A	19-12-2002	AT 359286 T CA 2449830 A1 DE 60219469 T2 DK 1399444 T3 EP 1399444 A2 ES 2284938 T3 FR 2825705 A1 JP 2005518333 T MX PA03011039 A US 2005245505 A1 US 2007299108 A1	15-05-2007 19-12-2002 29-11-2007 04-06-2007 24-03-2004 16-11-2007 13-12-2002 23-06-2005 19-03-2004 03-11-2005 27-12-2007
WO 0210172	A	07-02-2002	AP 1614 A AR 031716 A1 AT 263768 T AU 7990501 A AU 2001279905 B2 BG 107497 A BR 0112986 A CA 2417475 A1 CN 1468242 A CZ 20030223 A3 DE 60102702 D1 DE 60102702 T2 DK 1307457 T3 EA 4920 B1 EE 200300046 A EP 1307457 A1 ES 2220793 T3 FR 2812635 A1 HK 1060356 A1 HR 20030034 A2 HU 0302943 A2 JP 2004505088 T MA 26938 A1 MX PA03000881 A NO 20030494 A NZ 523707 A OA 12347 A PL 365162 A1 PT 1307457 T SK 1052003 A3 TR 200400859 T4 UA 73791 C2 US 2006046995 A1 US 2003199541 A1 YU 6303 A	30-06-2006 01-10-2003 15-04-2004 13-02-2002 08-12-2005 30-09-2003 08-07-2003 07-02-2002 14-01-2004 13-08-2003 13-05-2004 07-04-2005 09-08-2004 28-10-2004 15-10-2004 07-05-2003 16-12-2004 08-02-2002 21-09-2007 29-02-2004 29-12-2003 19-02-2004 20-12-2004 06-06-2003 28-03-2003 25-02-2005 15-05-2006 27-12-2004 31-08-2004 04-11-2003 21-06-2004 16-06-2003 02-03-2006 23-10-2003 03-03-2006

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/000509

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D471/18 A61K31/529 A61P31/04		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	EP 1 798 231 A (NOVEXEL [FR]) 20 juin 2007 (2007-06-20) page 2 - page 7, ligne 5	1-13
Y	WO 2004/052891 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 24 juin 2004 (2004-06-24) cité dans la demande page 129 - page 131; revendications 1-30	1-13
X	WO 02/100860 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; ASZODI JOSEPH [US]; LAMPILAS MAXIME [FR]; MUSI) 19 décembre 2002 (2002-12-19) cité dans la demande revendications 1-24	1-13
Y	WO 02/10172 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; LAMPILAS MAXIME [FR]; ASZODI JOZSEF [FR]; ROWL) 7 février 2002 (2002-02-07) revendications 1-16	1-13
☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 23 octobre 2008		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 05/11/2008
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk		Fonctionnaire autorisé

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

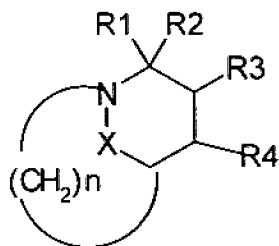
PCT/FR2008/000509

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1798231	A	20-06-2007	AUCUN	
WO 2004052891	A	24-06-2004	AT 405567 T	15-09-2008
			AU 2003294104 A1	30-06-2004
			CA 2507607 A1	24-06-2004
			EP 1569935 A1	07-09-2005
			FR 2848210 A1	11-06-2004
			JP 2006512335 T	13-04-2006
			KR 20050088302 A	05-09-2005
WO 02100860	A	19-12-2002	AT 359286 T	15-05-2007
			CA 2449830 A1	19-12-2002
			DE 60219469 T2	29-11-2007
			DK 1399444 T3	04-06-2007
			EP 1399444 A2	24-03-2004
			ES 2284938 T3	16-11-2007
			FR 2825705 A1	13-12-2002
			JP 2005518333 T	23-06-2005
			MX PA03011039 A	19-03-2004
			US 2005245505 A1	03-11-2005
			US 2007299108 A1	27-12-2007
WO 0210172	A	07-02-2002	AP 1614 A	30-06-2006
			AR 031716 A1	01-10-2003
			AT 263768 T	15-04-2004
			AU 7990501 A	13-02-2002
			AU 2001279905 B2	08-12-2005
			BG 107497 A	30-09-2003
			BR 0112986 A	08-07-2003
			CA 2417475 A1	07-02-2002
			CN 1468242 A	14-01-2004
			CZ 20030223 A3	13-08-2003
			DE 60102702 D1	13-05-2004
			DE 60102702 T2	07-04-2005
			DK 1307457 T3	09-08-2004
			EA 4920 B1	28-10-2004
			EE 200300046 A	15-10-2004
			EP 1307457 A1	07-05-2003
			ES 2220793 T3	16-12-2004
			FR 2812635 A1	08-02-2002
			HK 1060356 A1	21-09-2007
			HR 20030034 A2	29-02-2004
			HU 0302943 A2	29-12-2003
			JP 2004505088 T	19-02-2004
			MA 26938 A1	20-12-2004
			MX PA03000881 A	06-06-2003
			NO 20030494 A	28-03-2003
			NZ 523707 A	25-02-2005
			OA 12347 A	15-05-2006
			PL 365162 A1	27-12-2004
			PT 1307457 T	31-08-2004
			SK 1052003 A3	04-11-2003
			TR 200400859 T4	21-06-2004
			UA 73791 C2	16-06-2003
			US 2006046995 A1	02-03-2006
			US 2003199541 A1	23-10-2003
			VN 63003 A	03-03-2006

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

La invención trata de compuestos heterocíclicos nitrogenados, su preparación y su utilización como medicamentos antibacterianos.

La solicitud WO 02/100860 describe los compuestos que responden a la fórmula siguiente:



en la cual:

a) o R1 representa un átomo de hidrógeno, un radical COOH, CN, COOR, (CH₂)_{n'}R₅, CONR₆R₇, o $\begin{matrix} \text{NR}_6 \\ \text{C} \\ \text{NHR}_7 \end{matrix}$

R se escoge entre el grupo formado por un radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente sustituido por un radical piridilo, un radical CH₂-alquenilo que comprende en resumen de 3 a 9 átomos de carbono, un grupo (poli) alcoxialquilo que comprende 1 a 4 átomos de oxígeno y 3 a 10 átomos de carbono, un radical arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono o aralquilo que comprende de 7 a 11 átomos de carbono, siendo el núcleo del radical arilo o aralquilo eventualmente sustituido por un radical OH, NH₂, NO₂, alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o por uno o varios átomos de halógenos,

R₅ se escoge entre el grupo formado por un radical COOH, CN, OH, NH₂, CO-NR₆R₇, COOR, OR, OCOH, OCOR, OCOOR, OCONHR, OCONH₂, OSO₂R, NHR, NHCOR, NHCOH, NHSO₂R, NH-COOR, NH-CO-NHR, NH-CO-NH₂, o N₃, siendo R definido como anteriormente,

R₆ y R₇, idénticos o diferentes, se escogen entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno, un radical

alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono y aralquilo que comprende de 7 a 11 átomos de carbono y un radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono
5 sustituido por un radical piridilo,

n' es igual a 1 ó 2,

R_3 y R_4 forman juntos un fenilo o un heterociclo de carácter aromático en 5 ó 6 vértices que comprenden de 1 a 4 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y
10 azufre, y eventualmente sustituido por uno o varios grupos R' , estando los grupos R' escogidos entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno y los radicales alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono eventualmente sustituido por uno o varios radicales hidroxil, oxo,
15 halógeno o ciano o por un radical nitro, alquienilo que comprende de 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, amino, OH, OH protegido, $-OR$, $-NHCOH$, $-NHCOR$, $NHCOOR$, $COOH$, $-COOR$, $-C(C_6H_5)_3$ y $-CH_2-CH_2-S(O)_m-R$, siendo R como se define anteriormente y siendo m igual a 0, 1 ó 2,

20 b) o R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $(CH_2)_{n'+1}R_5$, siendo $n'+1$ igual a 0, 1 ó 2 y R_5 como se define anteriormente,

y R_1 y R_3 forman juntos un fenilo o un heterociclo eventualmente sustituido, como se define anteriormente,

25 en ambos casos a) y b)

R_2 se escoge entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y los radicales R , $S(O)_mR$, OR , $NHCOR$, $NHCOOR$ y $NHSO_2R$, siendo m y R como define anteriormente,

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

B representa un grupo divalente $-O-(CH_2)_n-$ unido al carbonilo por el átomo de oxígeno, un grupo $NR_8-(CH_2)_n-$ o $-NR_8-O-$ unido al carbonilo por el átomo de nitrógeno, n es igual a 0 ó 1 y R_8 se escoge entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno, un radical OH, R , OR , Y , OY , Y_1 , OY_1 , Y_2 , OY_2 , Y_3 , $O-CH_2-CH_2-S(O)_m-R$, $SiRaRbRc$ y $OSiRaRbRc$, representando Ra , Rb y Rc individualmente un

radical alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, y definiéndose R y m como anteriormente.

5 Y se escoge entre el grupo formado por los radicales COR, COOR, CONH₂, CONHR, CONHOH, CONHSO₂R, CH₂COOH, CH₂COOR, CH₂CONHOH, CH₂CONHCN, CH₂tetrazol, CH₂tetrazol protegido, CH₂SO₃H, CH₂SO₂R, CH₂PO(OR)₂, CH₂PO(OR)(OH), CH₂PO(R)(OH) y CH₂PO(OH)₂,

10 Y₁ se escoge entre el grupo formado por el radical SO₂R, SO₂NHCOH, SO₂NHCOR, el SO₂NHCOOR, SO₂NHCONHR, SO₂NHCONH₂ y el SO₃H,

Y₂ se escoge entre el grupo formado por el radical PO(OH)₂, PO(OR)₂, PO(OH)(OR) y PO(OH)(R),

15 Y₃ se escoge entre el grupo formado por los radicales tetrazol, tetrazol sustituido por el radical R, escuarato, NH o NR tetrazol, NH o NR tetrazol sustituido por el radical R, NHSO₂R y NRSO₂R, siendo R como se define anteriormente,

20 n es igual a 1 ó 2,

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

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

30 Además, por una parte, los sustituyentes R₁, R₂, o R₄ tomados individualmente y, X por otra parte pueden estar en posición cis y/o trans en relación al ciclo sobre el cual están unidos, los compuestos de fórmula (I) se presentan bajo la forma de isómeros cis o de isómeros trans o de mezclas.

35 Por otro lado, la solicitud WO 04/052891 describe compuestos relacionados.

La solicitante descubrió que entre los compuestos descritos en la solicitud WO 02/100860, ciertos compuestos particulares, por lo que ninguno se describe en la parte experimental de estas solicitudes, poseían
5 propiedades antibacterianas completamente inesperadas.

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

Esta actividad interesante e inesperada no está presente en los compuestos preparados en la solicitud WO 02/100860 que contiene otros grupos R_1 distintos a los
15 de los compuestos de la invención. Se verá más ilustrada a continuación, en la parte experimental.

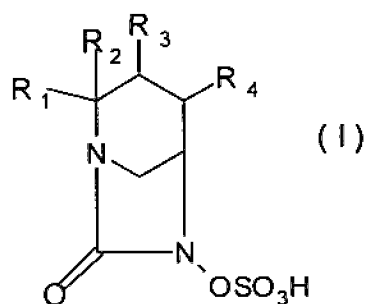
Por otro lado, los compuestos de la invención se mostraron activos sobre modelos de infección animal, incluso sobre cepas habitualmente resistentes a los
20 antibióticos comúnmente utilizados. Los compuestos de la invención son capaces de contrarrestar los principales mecanismos de resistencia de las bacterias, las β -lactamasas, las bombas en flujo y las mutaciones de porinas.

25 Los compuestos de la invención son unos compuestos que responden a la fórmula anterior, en la cual R_2 representa un átomo de hidrógeno, R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático en 5 vértices, X representa un grupo divalente $-C(O)-NR_8-$ en el que R_8 es un radical $-OY_1$, siendo Y_1 un radical $-SO_3H$, y
30 sobre todo:

R_1 representa un radical alquilo sustituido por un radical amino o alquilamino.

La invención tiene así como objeto los compuestos de
35 fórmula general (I)

5



5

en la cual R_1 representa un radical $(CH_2)_n-NH_2$ o $(CH_2)_n-NHR$, siendo R un alquilo (C_1-C_6) y siendo n igual a 1 ó 2;

R_2 representa un átomo de hidrógeno;

R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático en 5 vértices que comprenden 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno eventualmente sustituido por uno o varios grupos R' , R' siendo escogidos entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno y radicales alquilo que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono;

En forma libre, zwitterión es, y en forma de sales con las bases y los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

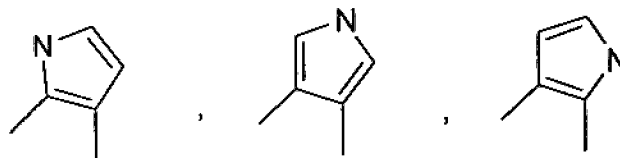
Por radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, particularmente se entiende un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, así como butilo, pentilo o hexilo lineal o ramificado.

Por radical alqueno que comprende de 2 a 6 átomos de carbono, particularmente se entiende un radical alilo y los radicales butenilo, pentenilo y hexenilo lineal o ramificados.

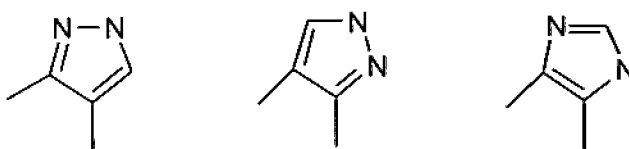
Por heterociclo de carácter aromático, se conocen principalmente los escogidos entre los de la lista siguiente, indicando el doble enlace la unión con el ciclo nitrogenado (R_3R_4):

35

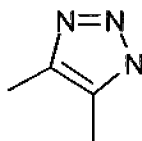
6



5



10



15

Entre las sales de ácidos de los productos de fórmula (I), podemos citar entre otras, las formadas con ácidos minerales, como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico o fosfórico o con ácidos orgánicos como el ácido fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tártrico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, alcansulfónicos, como los ácidos metansulfónico y etansulfónicos, arilsulfónicos como los ácidos bencensulfónico y paratoluensulfónico.

Entre las sales de bases de los productos de fórmula (I), podemos citar, entre otras, las formadas con las bases minerales como, por ejemplo, el hidróxido de sodio, de potasio, de litio, de calcio, de magnesio o de amonio o con las bases orgánicas, como por ejemplo, la metilamina, la propilamina, la trimetilamina, la dietilamina, la trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris (hidroximetil) aminometano, la etanolamina, la piridina, la picolina, la dicitclohexilamina, la morfolina, la bencilamina, la procaina, la lisina, la arginina, la histidina, la N-metilglucamina, o incluso las sales de fosfonio como alquilfosfonio, aril-

fosfonio, alquil-aril-fosfonio, alquenil-aril-fosfonio o las sales de amonio cuaternario como la sal de tetra-n-butyl-amonio.

Entre los compuestos de fórmula (I), la invención
5 tiene principalmente como objeto los compuestos en los cuales R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo pirazolilo o triazolilo, eventualmente sustituido.

Entre los compuestos de fórmula (I), la invención
10 tiene principalmente como objeto los compuestos en los que R_1 se escoge entre el grupo formado por los grupos $(CH_2)_n-NH_2$ y $(CH_2)_n-NHCH_3$, siendo n como se define anteriormente, el heterociclo formado por R_3 y R_4 es sustituido por un radical alquilo C_1-C_6 .

Entre los compuestos de fórmula (I), la invención
15 tiene más particularmente como objeto los compuestos en los que R_1 representa un radical $(CH_2)_n-NH_2$ o $(CH_2)_n-NHCH_3$, siendo n como se define anteriormente y R_3 y R_4 forman juntos un ciclo pirazolilo sustituido por un radical alquilo C_1-C_6 .

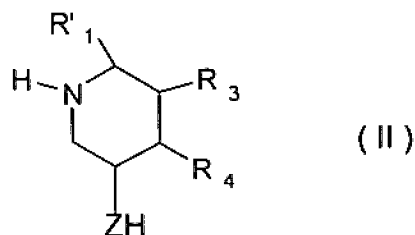
Entre los compuestos de fórmula (I), la invención
20 tiene muy particularmente como objeto el trans [[8-(aminometil)-4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol[3,4-e] [1,3]diazepin-6(5H)-ona y la trans 8-(aminometil)-4,8-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol[3,4-e] [1,3]diazepin-6(5H)-ona,
25 forma libre, de zwitterión y de sales con las bases y los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

Otro objeto de la invención es un procedimiento que
30 permite la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Este procedimiento se caracteriza porque contiene:

- a) Una etapa durante la cual se hace reaccionar, con un agente de carbonilación, si llega el caso en presencia de una base, un compuesto de fórmula (II):

8



5

en la cual:

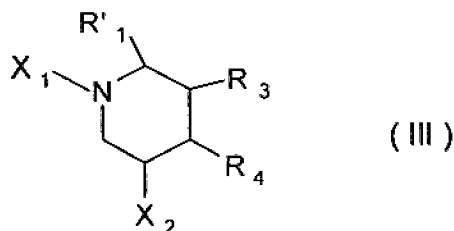
R'_1 representa un radical CN, COOH protegido, COOR o $(CH_2)_nR'_5$,

10 R'_5 es un radical OH protegido, CN NH_2 o NHR protegido, CO_2H protegido, CO_2R

n , R , R_3 y R_4 son como se definen anteriormente, estando el sustituyente aminoalquilo eventualmente presente en el heterociclo formado por R_3 y R_4 que
15 entonces es protegido si llega el caso,

ZH representa un grupo-NHOH protegido, con vistas a obtener un compuesto intermediario de fórmula (III):

20



25 en la cual:

R'_1 , R_3 y R_4 tienen los mismos significados que anteriormente y X_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector y X_2 representa un grupo $Z-CO-X_3$, representando X_3 el resto del agente de carbonilación, X_2 es un grupo
30 ZH y X_1 representa un grupo $CO-X_3$, X_3 que se define como anteriormente;

b) una etapa durante la cual se cicla el intermediario obtenido anteriormente, en presencia de una base; y en la que:

35 c) si llega el caso, la etapa a) es precedida y/o la etapa b) es seguida por una o por varias de las reacciones siguientes, en una orden apropiada:

- Protección de las funciones reactivas

- Desprotección de las funciones reactivas,
- Esterificación
- Saponificación,
- Sulfatación,
- 5 - Reducción de ésteres,
- Alquilación,
- Carbamoilación,
- Formación de un grupo azido,
- Reducción de un azido a amina,
- 10 - Salificación,
- Cambio de iones,
- Desdoblamiento o separación de diastereoisómeros.

15 Como agente de carbonilación, podemos poner en ejecución un reactivo como el fosgeno, el difosgeno, el trifosgeno, un cloroformiato de arilo, como el cloroformiato de fenilo o de p-nitrofenilo, un cloroformiato de aralquilo, como cloroformiato de

20 bencilo, un cloroformiato de alquilo o de alquenilo como un cloroformiato de metilo o de alilo, un dicarbonato de alquilo como el dicarbonato de terc-butilo, el carbonil-diimidazol y sus mezclas, prefiriéndose el difosgeno.

La reacción se efectúa preferentemente en presencia

25 de una base o en presencia de una mezcla de bases que neutralizan el ácido formado. Puede particularmente ser una amina como la trietilamina, la diisopropiletilamina, la piridina, al dimetilaminopiridina. No obstante, también se puede realizar utilizando el producto de

30 salida de fórmula II como base. Entonces se usa un exceso.

Si llega el caso, el producto de fórmula II se pone a reaccionar bajo forma de una sal de ácido, por ejemplo un clorhidrato o un trifluoroacetato.

35 Así como base en la etapa b), también se pueden utilizar aminas, o incluso hidruros, alcoholatos, amiduros o carbonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos.

Las aminas se pueden escoger por ejemplo de la lista anterior.

Como hidruro se puede utilizar particularmente el hidruro de sodio o de potasio.

5 Como alcoholato de metal alcalino, se utiliza preferentemente el t-butilato de potasio.

Como amiduro de metal alcalino se puede utilizar particularmente bis(trimetilsilil)amiduro de litio.

10 Como carbonato, se puede utilizar particularmente el carbonato o el bicarbonato de sodio o de potasio.

Si llega el caso, el intermediario de fórmula III puede ser obtenido en forma de una sal de ácido generada en el momento de la reacción de carbonilación particularmente un clorhidrato. Después se agrega en la reacción de
15 ciclación bajo esta forma.

Preferentemente, la ciclación se efectúa sin aislamiento del intermediario de fórmula III.

Las reacciones mencionadas en la etapa c) son de manera general unas reacciones clásicas, bien conocidas
20 por el experto en la materia. Ejemplos de condiciones utilizadas se describen en la solicitud WO 02/100860 o incluso en la solicitud 04/052891.

Las funciones reactivas que conviene proteger, si llega el caso, son las funciones ácidas carboxílicas,
25 aminas, amidas, hidroxí e hidroxilaminas.

La protección de la función ácida se efectúa particularmente en forma de ésteres de alquilo, de ésteres alílicos, de bencilo, benchidrilo o p-nitrobencilo.

30 La desprotección se efectúa por saponificación, hidrólisis ácida, hidrogenólisis, o incluso por corte con la ayuda de complejos solubles de Paladio O.

Ejemplos de estas protecciones y desprotecciones aparecen en la solicitud WO 02/100860.

35 La protección de las aminas, los nitrógenos heterocíclicos y amidas particularmente se efectúa, según los casos, en forma de derivados bencilados o tritilados, en forma de carbamato particularmente de alilo bencilo.

fenilo o tercbutilo, o incluso en forma de derivados sililados tales como los derivados del tercbutilo dimetil, trimetil, trifenil o incluso difenil tercbutilsililo, o de derivados fenilsulfonilalquilo o cianoalquilo.

La desprotección se efectúa, según la naturaleza del grupo protector, con sodio o litio en amoníaco líquido, por hidrogenolisis o con la ayuda de complejos solubles de Paladio O, por acción de un ácido, o por acción del fluoruro de tetrabutylamonio o de las bases fuertes tales como el hidruro de sodio o el t-butilato de potasio.

La protección de las hidroxilaminas se efectúa particularmente en forma de éteres de bencilo o de alilo. El corte de los éteres se efectúa por hidrogenolisis o con la ayuda de complejos solubles de Paladio O.

La protección de los alcoholes y de los fenoles se efectúa de manera clásica, en forma de éteres, en forma de ésteres o en forma de carbonatos. Los éteres pueden ser éteres de alquilo o de alcóxialquilo, preferentemente éteres de metilo o de metoxietoximetilo, éteres de arilo o preferentemente de aralquilo, por ejemplo de bencilo, o éteres sililados, por ejemplo los derivados sililados citados anteriormente. Los ésteres pueden ser cualquier éster que se pueda escindir conocido por el experto en la materia y preferentemente el acetato, el propionato o el benzoato o p-nitrobenzoato. Los carbonatos pueden ser por ejemplo unos carbonatos de metilo, tercbutilo, alilo, bencilo o p-nitrobencilo.

La desprotección se efectúa por los medios conocidos por el experto en la materia, particularmente la saponificación, la hidrogenolisis, el corte por complejos solubles de Paladio O, la hidrólisis en medio ácido o incluso, para los derivados sililados, el tratamiento con fluoruro de tetrabutylamonio.

Los ejemplos aparecen en la parte experimental.

La reacción de sulfatación se efectúa por acción de complejos SO_3 -aminas tales como SO_3 -piridina o SO_3 -dimetil-formamida actuando sobre la piridina la sal

formada, por ejemplo la sal de piridina, pudiendo luego ser cambiada por ejemplo por una sal de otra amina, de un amonio cuaternario o de un metal alcalino. Un ejemplo aparece en la parte experimental.

5 La reacción de alquilación se efectúa por acción sobre los derivados hidroxilados, enolatos de ésteres o de cetonas, aminas o nitrógenos heterocíclicos, según los casos, por un sulfato de alquilo o de un halogenuro de alquilo o de alquilo sustituido, particularmente por un
10 radical carboxi libre o esterificado. Las reacciones de alquilación también se pueden realizar por aminación reductora.

 La salificación por ácidos, si llega el caso, se realiza por adición de un ácido en fase soluble al
15 compuesto. La salificación por bases de la función sulfooxi puede realizarse a partir de la sal de piridinio obtenida en el momento de la acción del complejo SO₃-piridina y se obtienen otras sales a partir de esta sal de piridinio. Todavía podemos obrar por cambio de iones
20 sobre resina.

 La reacción de carbamoylación puede realizarse por un cloroformiato o por un reactivo tipo Boc-ON después de una amina o, si llega el caso, de amoníaco.

 La introducción de un grupo azido puede efectuarse
25 por ejemplo por acción de aziduro de sodio sobre un intermediario de tipo mesilato o por reacciones de tipo Mitsunobu.

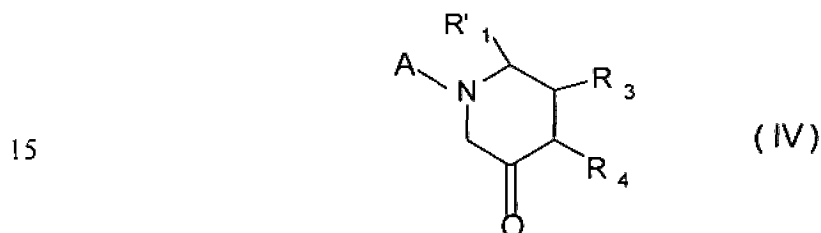
 La reducción de un grupo azido puede efectuarse por acción de trialquil o triarilfosfina.

30 La separación del enantiómeros y diastereoisómeros puede realizarse según las técnicas conocidas por el experto en la materia, particularmente la cromatografía.

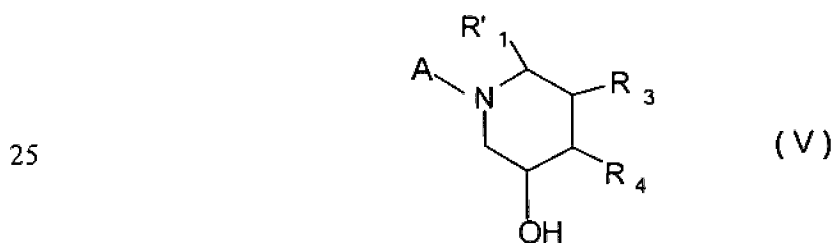
 Aparte de los procedimientos descritos anteriormente, los compuestos de fórmula (I) se pueden
35 obtener por métodos que utilizan al principio un compuesto de fórmula (II) en la cual R'₁, R₃, R₄ y H₂ tienen los valores que directamente les conducen (sin transformación) a los compuestos que se desea preparar.

Si llega el caso, estos valores que comprenden funciones reactivas como las mencionadas anteriormente, entonces se protegen, interviniendo la desprotección al final de la etapa de ciclación b) o en cualquier otro momento oportuno de la síntesis. Las protecciones y desprotecciones se realizan entonces como se describe anteriormente.

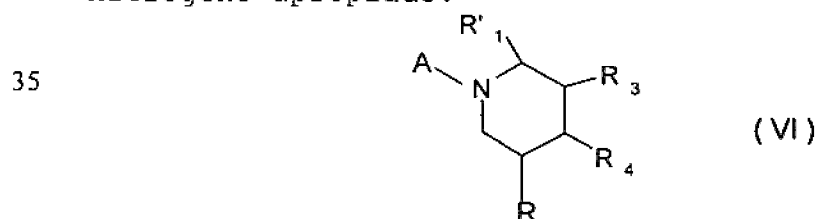
La invención tiene además como objeto un procedimiento según el anterior, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) se obtiene por un procedimiento según el cual se trata un compuesto de fórmula (IV):



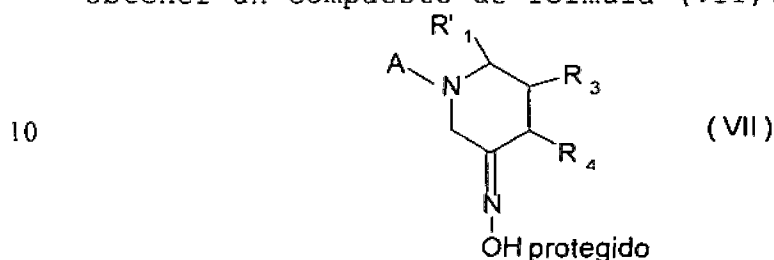
en la cual R'_1 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente, y A representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector nitrógeno, por un agente reductor, para obtener un compuesto de fórmula (V):



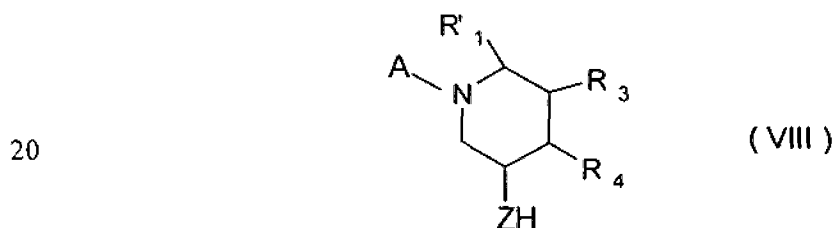
en la cual A, R'_1 , R_3 y R_4 conservan su significado antes citado y R_5 representa un grupo por lo tanto, que se trata por un compuesto de fórmula Z_1H_2 en la cual Z_1 representa un grupo HN-OH protegido y después, si llega el caso, por un agente de desprotección del átomo de nitrógeno apropiado.



La invención tiene también como objeto un procedimiento según lo que precede, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) se obtiene por un procedimiento según el cual se trata un compuesto de
 5 fórmula (IV) como se define anteriormente, por la hidroxilamina protegida al nivel del hidroxilo, para obtener un compuesto de fórmula (VII):



15 en la cual A, R'1, R'2, R3, R'4, n y R'8 se definen como anteriormente, se hace reaccionar con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula (VIII):



25 en la cual A, R'1, R3, R4, n'' y ZH se definen como anteriormente, se trata, si llega el caso, con un agente de desprotección del átomo de nitrógeno apropiado.

El grupo protector del nitrógeno es particularmente uno de los que se citan anteriormente.

El agente reductor es particularmente un borohidruro alcalino.

30 El grupo por lo tanto es particularmente un sulfonato, por ejemplo un mesilato o un tosilato, obtenido por acción de un cloruro de sulfonilo correspondiente en presencia de una base, o un halógeno, más particularmente un cloro, un bromo o un yodo,
 35 obtenido por ejemplo por acción del cloruro de tionilo o de $P(C_6H_5)_3CBr_4$ o PBr_3 o, en el caso de un átomo de yodo, por acción de un ioduro alcalino sobre un sulfonato.

El agente de desprotección es particularmente uno de los mencionados anteriormente.

El agente reductor con el que se hace actuar el compuesto de fórmula (VII) es particularmente un ciano o
5 un acetoxiboro-hidruro de sodio.

Así, como se indica anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) poseen una actividad antibiótica excelente sobre *Pseudomonas aeruginosa* y sobre modelos de infección animal por cepas resistentes a los agentes
10 antibacterianos comúnmente utilizados. Esta actividad antibiótica notable e inesperada no había sido observada en los compuestos descritos en la solicitud WO 02/100860.

Estas propiedades hacen aptos dichos compuestos, en forma libre, de zwitteriones o de sales de ácidos y de
15 bases farmacéuticamente aceptables para ser utilizados como medicamento en el tratamiento de infecciones graves por *Pseudomonas*, particularmente las infecciones nosocomiales y, de manera general, las principales infecciones en los sujetos de riesgo. Puede en particular
20 tratarse de infecciones de las vías respiratorias, por ejemplo la neumonía aguda o de infecciones crónicas de las vías inferiores, infecciones de la sangre, por ejemplo las septicemias, infecciones agudas o crónicas de las vías urinarias, del sistema auditivo, por ejemplo la
25 otitis externa maligna, o la otitis crónica supurante, de la piel y los tejidos blandos, por ejemplo las dermatitis, las heridas infectadas, foliculitis, piodermitis, las formas rebeldes de acné, las infecciones de los ojos, por ejemplo la úlcera de la córnea, las del
30 sistema nervioso, particularmente las meningitis y los abscesos del cerebro, las infecciones cardíacas tales como la endocarditis, las infecciones de los huesos y de las articulaciones tales como la pioartrosis estenoarticular, la osteomielitis vertebral, sínfisis pubiana, las
35 infecciones del tracto gastrointestinal, como la enterocolitis necrosante y las infecciones rectales parecidas.

La presente invención también tiene pues como objeto, en calidad de medicinas, particularmente en calidad de medicinas antibióticas, los compuestos de fórmula (I) como se definen anteriormente.

5 Entre los compuestos de fórmula (I), la invención tiene principalmente como objeto en calidad de medicinas, los compuestos en los cuales R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo pirazolilo o triazolilo, eventualmente sustituido, y entre éstos, en los que R_1 se escoge entre
10 el grupo formado por los grupos $(CH_2)_n-NH_2$ y $(CH_2)_n-NHCH_3$, siendo n como se define anteriormente, el heterociclo formado por R_3 y R_4 es sustituido por un radical alquilo (C_1-C_6).

Entre los compuestos de fórmula (I), la invención
15 tiene más particularmente como objeto, en calidad de medicinas, los compuestos en los cuales R_1 representa un radical $(CH_2)_n-NH_2$ o $(CH_2)_n-NHCH_3$, siendo n como se define anteriormente y R_3 y R_4 forman juntos un ciclo pirazolilo sustituido por un radical alquilo (C_1-C_6).

20 Entre los compuestos de fórmula (I), la invención tiene muy particularmente como objeto en calidad de medicina, la trans-[8-(aminometil)-4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol[3,4-e] [1,3]diazepin-
6(5H)-ona y la trans [[8-(aminometil)-4,8-dihidro-6-oxo-
25 5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol[3,4-e] [1,3]diazepin-6(5H)-ona, trans-8-(metilaminometil)-4,8-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol[3,4-e] [1,3]diazepin-
6(5H)-ona, en forma libre, de zwitterión y de sales con las bases y los ácidos minerales u orgánicos
30 farmacéuticamente aceptables.

La invención tiene también como objeto las composiciones farmacéuticas que comprende como principio activo, por lo menos uno de los compuestos según la invención tal y como se definen anteriormente.

35 Estas composiciones pueden ser administradas por vía oral, rectal, parenteral, particularmente intramuscular, o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas.

Las composiciones según la invención pueden ser sólidas o líquidas y presentarse bajo las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en la medicina humana como por ejemplo, comprimidos simples o en forma de gragea, cápsulas, granuladas, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles, preparándose las preparaciones según los procedimientos habituales. Se puede incorporar uno o varios principios activos a los excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, como el talco, la goma arábica, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la manteca de cacao, los vehículos acuosos o no acuosos, materia grasa de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, agentes diversos humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

Estas composiciones pueden presentarse particularmente en forma de un liofilizado destinado a disolverse después en un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril apirógena.

La dosis administrada es variable según la afección tratada, el sujeto, la vía de administración y el producto considerado. Puede estar comprendida, por ejemplo, entre 0,250 g y 10 g al día, por vía oral en el caso del hombre, con el producto descrito en el ejemplo 1 o incluso comprendida entre 0,25 g y 10 g al día por vía intramuscular o intravenosa.

Los productos de fórmula (I) pueden también ser utilizados como desinfectantes de instrumentos quirúrgicos.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: sal de sodio y de trifluoroacetato de la trans [8-(aminometil)-4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol[3,4-e] [1,3]diazepin-6(5H)-ona

Estadio A:

4,7-dihidro-1-metil-4-((fenilmetoxi) amino)-1H-pirazol [3,4-e] piridina-6 (5H), 7-dicarboxilato de 6-(1,1-dimetiletilo) y de 7 - metilo (B)

5 El derivado A (4,7-dihidro-4-hidroxi-1-metil-1H-pirazol [3,4-e] piridina-6 (5H), 7-dicarboxilato de 6-(1,1-dimetiletilo) y de 7-metilo, descrito en la solicitud WO 02100860 (10 g, 32,12 mmol) se pone en suspensión con el diclorometano (100 ml) a temperatura
10 ambiente bajo nitrógeno y agitación. La suspensión se disuelve después de la adición de trietilamina (14,30 ml, 10,28 mmol, 3,2 eq). En un medio de reacción refrigerado a -78°C se agrega gota a gota una solución de cloruro de metano sulfonilo (11,4 ml, 96,36 mmol, 3 eq) en el
15 diclorometano (12 ml, 1 volumen). Después de 30 minutos de contacto, el alcohol A se transformó completamente en mesilato.

Se prepara una nueva solución de O-bencilhidroxilamina en el dicloro-metano a partir del
20 clorhidrato de O-bencilhidroxilamina (25,4 g, 160,6 mmol, 5 eq). El clorhidrato de O-bencilhidroxilamina se disuelve en una mezcla de diclorometano (100 ml) y de agua (50 ml). Una solución de sosa 2N (85 ml, 176,66 mmol se añade a 0 C . Después de 10 minutos de contacto y
25 decantación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio durante 45 minutos, luego se concentra a la mitad de volumen. La adición de esta solución al mesilato preparado anteriormente se hace a -78 C gota a gota durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se
30 agita dejando la temperatura progresivamente subir a la ambiente. Se trata por adición de agua (200 ml) y se diluye el medio con diclorometano (100 ml), se agita, se decanta y después se reextrae la fase acuosa en el diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución
35 de NaCl saturada (200 ml), se seca y luego se concentra en seco. Recuperamos un polvo amorfo blanco, que después de la cromatografía produce el derivado B esperado (8,25 g, 66 %)

MS (ES (+)) : m/z [M⁺] = 417,2

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): un diastereoisómero (2 rotámeros)
 δ (ppm) = 1,43 (s, 9H, tBu), 3,15 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N),
 3,68/3,70 (s, 3H, CH₃), 3,84 (s, 3H, CH₃), 3,98 (m, 2H, N-
 5 CH₂-CH-N), 4,6-4,8 (sólido, 3H, NH-O-CH₂-Ph y N-CH₂-CH-
 N), 5,40/5,8 (s, 1H, CH-CO₂Me), 7,22-7,31 (sólido, 5H,
 Ph), 7,40 (s, 1H, H pirazol)

Estadio B:

Trans 1-metil-6-oxo-5-(fenilmetoxi) 4,5,6,8-tetrahidro-
 10 4,7-metano-1H-pirazol [3,4-e] [1,3] diazepin-8 (7H)
 carboxilato de metilo (C)

Se vierte una solución 4N de HCl/dioxano (400ml, 15
 eq) sobre una solución de **B** (21 g, 50,42 mmol) disuelta
 en dioxano (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de
 15 reacción se agita durante 30 minutos, luego el dioxano se
 evapora. El residuo se pone bajo agitación en una mezcla
 de agua (100 ml) y de acetato de etilo (500 ml). Se
 agrega una solución de amoníaco concentrada al 20% (42
 ml) a 0 °C . La agitación continúa durante 30 min.
 20 Después de la decantación la fase acuosa se reextrae con
 acetato de etilo (2 × 300 ml), realizándose la última
 extracción después de la saturación de la fase acuosa con
 NaCl. La fase orgánica se seca y después se concentra. Se
 obtiene el intermediario recuperado con piperidina
 25 desprotegido en forma de un aceite amarillo (m= 15,7 g,
 98%) que se vuelve a mezclar con en el acetonitrilo (400
 ml). A esta mezcla enfriada a 0 C , se añade la
 trietilamina (21 ml, 151,2 mmol, 3 eq), después el
 difosgeno (3,04 ml, 25,2 mmol, 0,5 eq) por goteo durante
 30 30 min. Después de una noche de contacto a temperatura
 ambiente, el medio se concentra y después se mezcla con
 acetato de etilo (500 ml) y se trata con una solución de
 ácido tártrico al 10%, (200 ml). La mezcla se agita y se
 decanta. La fase orgánica se lava con una solución de
 35 ácido tártrico al 10% (2 × 200 ml), con una solución de
 NaCl saturada, después se seca y se concentra a una
 presión reducida. El producto blanco obtenido (m= 15,3 g,
 89%) se agrega a diclorometano (150 ml). Se añade gota a

gota 1-8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-eno (7,53ml, 50,04 mmol). La mezcla se agita durante 2 horas, se trata con agua (200 ml), se agita y se decanta. La fase orgánica se lava con agua (2 × 200 ml), luego con una solución de NaCl saturada (1 × 200 ml) y se seca sobre MgSO₄, después se concentra a seco.

Se recupera el derivado C esperado (m=14,72 g, 85%), en forma de un sólido blanco

MS (ES (+)) : m/z [M⁺]=343

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3,25 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,45 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,80 (s, 3H, CH₃), 3,88 (s, 3H, CH₃), 3,9 (s, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,7 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 5,02 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 5,22 (s, 1H, CH-CO₂Me), 7,39-7,43(sólido, 6H, H pirazol + Ph)

Estadio C:

4,8-dihidro-8-(hidroximetil)-1-metil-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazol [3,4-e] [1,3] diazepin-6 (5H)-ona (D)

Se enfría a -10 °C una solución de C (5 g, 14,60 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (150 ml)/metanol (50 ml), anhidros, bajo nitrógeno y bajo agitación. Se agrega boro-hidruro de litio (668 mg, 30,67mmol, 1,2 eq) al medio de reacción. Después de 2 horas de agitación a -10 °C, se agregan 1,2 eq suplementarios de LiBH₄. La reacción se trata en frío 2 horas más tarde con una solución al 10% de NaH₂PO₄. El tetrahidrofurano y el metanol se evaporan a un presión reducida (200 mbar), 40 °C). La mezcla residual se mezcla con acetato de etilo (200ml), se agita y se decantada. La fase acuosa se reextrae con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se concentra a seco. El polvo amarillo claro obtenido (6,6g) se cromatografía sobre sílice (eluyente-acetato de etilo) para producir el derivado D (3,2 g, 10,18 mmol, 64%).

MS (ES (+)) : m/z [M⁺]=315

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 3,16 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,48 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,71 (s, 3H, CH₃), 3,81-3,91 (sólido, 2H, CH₂OH), 4,44 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,48

(m, 1H, CHCH₂OH), 4,88 (m, 2H, N-O-CH₂-Ph), 5,20 (m, 1H, OH), 7,35-7,40 (sólido, 6H, H pirazol + Ph).

Estadio D:

Trans 4,8-dihidro-1-metil-8-[(metilsulfonil) oximetil]] -
 5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazol [3,4-e] [1,3]
 diacepi-6(5H)-ona (E)

El derivado D (2,76 g, 8,78 mmol se pone en solución en el diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y bajo agitación. Después de enfriar a 0 C , se
 10 añade la trietilamina (1,83 ml, 13,17 mmol, 1,5 eq), y luego gota a gota una solución de cloruro de mesilo (1,61 g, 14,05 mmol) en el diclorometano (100 ml). Al final de la adición se retira el baño de hielo. Al cabo de una hora de contacto a temperatura ambiente, la reacción se
 15 trata bajo agitación con una solución al 10% de NaH₂PO₄ (80 ml). Después de la agitación y la decantación, la fase acuosa se reextrae del diclorometano (50 ml). La fase orgánica se seca y después se concentra a presión reducida para producir el derivado esperado (3,44 g,
 20 rendimiento cuantitativo).

MS (ES (+)) : m/z [M⁺]=393

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 3,23 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,26 (s, 3H, CH₃), 3,45 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,76 (s, 3H, CH₃), 4,52 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,58 (dd, 1H, CH-CH₂-OMs), 4,66 (dd, 1H, CH-CH₂-OMs), 4,88 (m, 3H, CHCH₂OMs y N-O-CH₂-Ph), 7,35-7,45 (sólido, 6H, H pirazol + Ph)

Estadio E:

Trans 8-(azidometil)-4,8-dihidro-1-metil-5-(fenilmetoxi)-
 30 4,7-metano-7H-pirazol [3,4-e] [1,3] diazepin-6 (5H)-ona (F).

Se agrega aziduro de sodio de una sola vez (1,71 g, 26,3 mmol) a una solución de E (3,44 g, 8,78 mmol) en dimetilformamida (70 ml) a temperatura ambiente bajo
 35 nitrógeno y bajo agitación. El medio de reacción se calienta a 65°C toda una noche, después se trata con una solución acuosa al 10% de NaH₂PO₄ (50 ml). Después de la agitación y la decantación, la fase acuosa se reextrae

del diclorometano (2 × 50 ml). La fase orgánica se seca y después se concentra a presión reducida para producir 3,96 g del derivado F esperado (3 g, 8,78 mmol).

MS (ES (+)) : m/z [M⁺]=340

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 3,20 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,48 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,66 (dd, 1H, CH-CH₂-N₃), 3,72 (s, 3H, CH₃), 3,92 (dd, 1H, CH-CH₂-N₃), 4,50 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,76 (dd, 1H, CHCH₂ON₃), 4,89 (m, 2H, N-O-CH₂-Ph), 7,35-7,45 (sólido, 6H, H pirazol + Ph)

10 Estadio F:

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

Se agrega gota a gota una solución molar de
15 trimetilfosfina (3,4 ml, 3,4 mmol) a una solución de F (1,15 g, 3,39 mmol en una mezcla de tolueno (5 ml) y tetra-hidrofurano (5ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y bajo agitación. Después de 3 horas de contacto, se agrega una solución de BOC-ON (0,92 g,
20 3,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota en el medio de reacción enfriado a 0 C. La agitación continúa durante 3 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se trata con una solución acuosa al 10% de NaHCO₃ (50 ml). Después de la agitación y la decantación,
25 la fase acuosa se reextrae al acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se seca y después se concentra a presión reducida para producir un aceite (2,2 g). El producto bruto se cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 5/5). Se obtiene
30 el producto esperado (0,62 g, 1,49 mmol, 70%).

MS (ES (+)) : m/z [M⁺]=414

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,39 (s, 9H, tBu), 3,05 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,19 (dd, 1H, CH-CH₂-NHBOC), 3,27 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,72 (s, 3H, CH₃), 3,78 (m, 1H, CH-CH₂-NHBOC), 3,88 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,48 (dd, 1H, CHCH₂NHBOC), 4,79 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 4,92 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 5,18 (m, 1H, H móvil), 7,35 (s, 1H, H pirazol),
35 7,37-7,48 (sólido, 5H, Ph)

Estadio G:

Sal de piridinio del *trans* [[4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazol [3,4-*e*] [1,3] diazepin-8-il]metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (**G**).

Se agrega paladio 10% sobre carbón (140 mg) a una solución de **G** (0,6 g, 1,45 mmol) en metanol (10 ml). El medio de reacción es hidrogenado durante 3 horas. El metanol después se evapora a presión reducida para producir el intermediario desbencilado.

MS (ES (+)) : m/z [M⁺]=324

El intermediario desbencilado se mezcla con la piridina (3 ml) en presencia del complejo piridina/sulfuro de trióxido (462 mg, 2,9 mmol. La reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El medio después se concentra a presión reducida. El producto crudo de reacción se cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente diclorometano al 100%), más un gradiente con metanol del 5% al 20%) para producir el derivado **H** (0,49 g, 1,25 mmol, 84%).

MS (ES (+)) : m/z [M⁺]=402

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) =1,41 (s, 9H, tBu), 3,30-3,80 (sólido, 4H, 2 CH₂), 3,72(s, 3H, CH₃), 4,42 (dd, 1H, CHCH₂ONHBOC), 4,64 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7,21 (m, 1H, H móvil), 7,35 (s, 1H, H pirazol), 8,02 (dd, 2H, piridina), 8,54 (m, 1H, piridina), 8,91 (m, 2H, piridina)

Estadio H:

Sal de sodio del *trans* [[4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazol [3,4-*e*] [1,3] diazepin-8-il] metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo (**I**)

Se agita durante una hora una suspensión de 60 g de resina DOWEX 50WX8 en una solución de sosa 2N (300 ml), después se vierte sobre una columna de cromatografía. Se eluye con agua desmineralizada hasta alcanzar una pH neutro, después la columna se acondiciona con una mezcla de agua/THF 90/10. El derivado **H** (0,49 g), 1,01 mmol) se disuelve en un mínimo de agua se deposita sobre la

columna, y se eluye con una mezcla agua/THF 90/10. Las fracciones que contienen el sustrato se combinan y se congelan. La solución congelada se liofiliza para producir el producto I esperado (0,44 g, 1,03 mmol, 100%).

MS (ES (-)): m/z [M⁻]=402

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) =1,39 (s, 9H, tBu), 3,30-3,72 (m, 7H, 2 CH₂, CH₃), 4,42 (m, 1H, CHCH₂ONHBOC), 4,64 (s, 1H, N-CH₂-CH-N), 7,16 (m, 1H, H móvil), 7,35 (s, 1H, H pirazol).

Estadio I:

Sal de sodio y de trifluoroacetato del *trans* [[8-(amino-metil)-4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol[3,4-e] [1,3] diazepin-6 (5H)-ona (J)

Se agrega gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (10 ml) en diclorometano (10 ml) sobre una solución de I (0,15 g, 0,35 mmol) en diclorometano (5 ml) bajo nitrógeno y se enfría a 0 °C . La reacción se mantiene bajo agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se evapora a seco y se agrega a un mínimo de agua. La solución se congela y se liofiliza para producir el derivado J esperado (193 mg, 0,35 mmol, 100%).

MS (ES (-)): m/z [M⁻]=301

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) =3,32 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,33-3,37 (m, 2H, 2CH), 3,43 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 3,74 (s, 3H, CH₃), 4,73 (m, 2H, CH-CH₂-NH₃⁺), 7,41 (s, 1H, H pirazol), 8,10 (m, 3H, NH₃⁺)

Ejemplo 2: sal sódica y trifluoroacética de la *trans* [[8-(amino-metil)-4,8-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol [3,4-e] [1,3] diazepin-6 (5H)-ona

Estadio A:

Trans-8-(hidroximetil)-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazol-[3,4-e]-[1,3]-diazepin-6 (5H)-ona

El ester *trans*-4,5,6,8-tetrahidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazol [3,4-*e*] [1,3] diazepin-8-carboxilato de metilo descrito en la patente WO2004/052891 (ejemplo 1, estadio K) (5 g, 15,2 mmol se
 5 pone en solución en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano anhidro 1/1 (100 ml), bajo nitrógeno. Se agrega entonces el NaBH₄ (2,3 g, 60,9 mmol) por porciones. Después de una noche en agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata con
 10 una solución acuosa de 10% de NaH₂PO₄ (100 ml). Después de evaporación en seco, la mezcla de reacción se repite en agua. El precipitado formado se agita una noche en hielo, después se filtra y se seca por lo menos durante 24 horas al vacío en presencia de P₂O₅, para producir el
 15 compuesto esperado (3,30 g, 11,0 mmol, 72%) en forma de polvo(pólvora) blanco.

MS (ES(+)) : m/z [M⁺] = 301

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ(ppm) = 3,18-3,50 (ABX, 2H, N-CH₂-CH-N), 3,65-3,76 (ABX, 2H, N-CH-CH₂-OH), 4,34 (t, 1H, N-CH-CH₂-OH), 4,46 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 4,88 (s, 2H, CH₂-Ph), 7,29-7,43 (m, 5H, Ph), 7,66 (s, 1H, H pirazol), 12,72 (amplio, 1H, OH).

Estadio B:

25 *Trans* [[4,8-dihidro-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazol-[3,4-*e*] [1,3] diazepin-8-il]-metil]-carbamato de 1,1-dimetilo

El alcohol obtenido en el estadio A del ejemplo 2 (1,73 g, 5,76 mmol) se pone en solución con piridina anhidro
 30 (35 ml) bajo nitrógeno, a 0 °C. Después se agrega gota a gota cloruro de metanesulfonilo (1,78 ml, 23 mmol). Después de 2h30 en agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml), luego se extrae
 35 con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan después 5 veces con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y luego se concentran al vacío para producir el

derivado dimesilado esperado en forma de un aceite amarillo.

El intermediario dimesilado se pone en solución con dimetilformamida anhidro (45 ml), bajo nitrógeno, en presencia de azoturo de sodio (1,12 g, 17,3 mmol). La
 5 mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 24 horas. Si fuera necesario se agrega 1 eq. de azoturo para que la conversión se complete. Cuando la reacción se completa, la mezcla se trata con una solución acuosa del 10% de
 10 NaH_2PO_4 (100 ml) y después se extrae en diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y después se concentran al vacío para producir el azoturo esperado en forma de aceite amarillo. El intermediario se pone en reacción, bajo nitrógeno, en
 15 etanol absoluto (17,5 ml). Después se agrega sucesivamente el *di-terc-butil* dicarbonato (1,38 g, 6,34 mmol), el trietilsilano (1,38 ml, 8,64 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbón al 10% Degussa (52 mg). Después de una noche a temperatura ambiente, la mezcla de
 20 reacción se filtra y después se concentra para producir un aceite amarillo crudo. Este crudo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (gradiente de eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0 a 95/5 por 1%) para producir al compuesto esperado (1,36 g, 3,40 mmol, 34%) en forma
 25 de un sólido blanco.

MS (ES(+)) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401$

^1H RMN (400MHz, $\text{MeOH}-d_4$) : δ (ppm) = 1,51 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,21-3,59 (m, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$ et $\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NHBoc}$), 4,36 (m,
 30 1H, $\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$), 4,46 (m, 1H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$), 4,99 (AB, 2H, CH_2-Ph), 7,41-7,52 (m, 5H, Ph), 7,63 (s, 1H, H pirazol).

Estadio C:

Trans [[4,8-dihidro-1-terc-butoxicarbamato-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7H-pirazol-[3,4-e]
 35 diazepin-8-il] metil]-carbamato de 1,1-dimetilo.

El compuesto obtenido en el estadio B del ejemplo 2 (104 mg, 0,26 mmol) se pone en solución con diclorometano

anhidro (2,5 ml) y después se agrega di-terc-butil dicarbonato (114 mg, 0,52 mmol) y dimetilaminopiridina (32 mg, 0,26 mmol) a la mezcla. Después de 1 noche en agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción
5 se trata con agua. Las fases se separan y después la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y después se concentra al vacío. El crudo así obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice
10 (eluyente: CH₂Cl₂/AcOEt 90/10) para producir el producto esperado (76 mg, 0,15 mmol, 59%).
MS (ES(+)) : m/z [M+H]⁺ = 500

Estadio D:

15 Sal de piridinio del *trans* [[4,8-dihidro-1-terc-butoxicarbamato-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol-[3,4-e] [1,3]-diazepin-8-il] metil]-carbamato de 1,1-dimetilo

El compuesto obtenido en el estadio C del ejemplo 2
20 (76 mg, 0,15 mmol) se pone en solución, bajo nitrógeno, en una mezcla de dimetilformamida/CH₂Cl₂ 1/3 anhidro (0,87 ml). Se agrega paladio 10% sobre carbón al 50% en agua (49 mg). Después de tres purgas vacío/nitrógeno, la mezcla de reacción está colocada bajo atmósfera de
25 hidrógeno hasta desaparición del producto de salida en HPLC. La mezcla entonces se concentra al vacío y después se coevapora tres veces con diclorometano anhidro, finalmente, se seca bajo campana neumática en presencia de P₂O₅ durante 2 horas.

30 El derivado desbencilado se vuelve a disolver en piridina anhidro (0.43ml), bajo nitrógeno, en presencia de complejo piridina/sulfuro de trióxido (48 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta lograr la conversión completa en HPLC y se evapora
35 en seco después del tratamiento por adición de agua. El crudo así obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 90/10) para producir el compuesto esperado (47 mg, 0,083 mmol, 55%).

MS (ES(-)) : m/z [M-2*BOC-H]⁻ = 388

¹H RMN (400MHz, MeOH-d₄) : δ(ppm) = 1,52 (s, 18H, 2x C(CH₃)₃), 3,50 (m, 4H, N-CH₂-CH-N y CH₂-NHBoc), 4,62 (m, 1H, CH-CH₂-NHBoc), 4,85 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7,72 (s, 1H, H pirazol).

Estadio E:

Sal sódica y trifluoroacética de la *trans* [(8-(amino-metil)-4,8-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol-[3,4-e] [1,3] diazepin-6(5H)-ona

Se agita una suspensión de 6 g de resina DOWEX 50WX8 en una solución de sosa (2 N, 30 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora, después se vierte sobre una columna de cromatografía. Después se lava con H₂O hasta lograr un pH neutro, la columna se acondiciona con una mezcla THF/H₂O 10/90. El derivado obtenido en el estado D del ejemplo 2 (47 mg, 0,08 mmol) se disuelve en un mínimo de metanol y después se deposita sobre la columna. Después de una elución con una mezcla THF/H₂O 10/90, las fracciones que contienen el producto esperado se combinan, se congelan y luego se liofilizan para producir la sal sódica esperada. La sal sódica vuelve a disolverse en el diclorometano anhidro (1,04 ml), bajo nitrógeno, después se enfría a 0°C. Se agrega gota a gota una solución de ácido trifluoroacético/diclorometano anhidro 1/1 (2,04 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de una evaporación en seco y coevaporación con diclorometano anhidro, el compuesto se vuelve a disolver en agua (~2 ml), luego se congela y se liofiliza para producir la sal esperada (16 mg, 0,030 mmol, 36%) en forma de un polvo amarillo claro.

MS (ES(-)) : m/z [M-H]⁻ = 288

¹H RMN (400MHz, MeOH-d₄) : δ(ppm) = 3,37-3,69 (m, 4H, N-CH₂-CH-N et CH-CH₂-NH₂), 4,81 (dd, 1H, CH-CH₂-NH₂), 4,98 (d, 1H, N-CH₂-CH-N), 7,79 (s, 1H, H pirazol).

Ejemplo 3: Sal de sodio y de trifluoroacetato del *trans* [(8-(metilamino-metil)-4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-

(sulfooxi)-4,7-metano-7*H*-pirazol[3,4-*e*] [1,3] diazepin-6(5*H*)-ona

Estadio A:

5 Ioduro del *trans* [[[4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazol[3,4-*e*] [1,3] diazepin-8-il]metil]-metilamino]trimetilfosfonio

Se añade gota a gota una solución molar de trimetilfosfina (1.5 ml, 1.5 mmol) a una solución del
10 derivado obtenido en el estadio E del ejemplo 1 (0.5 g, 1.25 mmol) en solución en el tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y bajo agitación. Después de agitar 2 horas, el ioduro de metano (0.21 g, 3.75 mmol) se añade al medio reactivo. Rápidamente se
15 forma un precipitado amarillo claro. Después de agitar una noche a temperatura ambiente, el medio reactivo se concentra a presión reducida. El producto bruto se tritura en diclorometano. El precipitado se filtra para obtener el producto (0.42 g, 1.04 mmol, 84%) esperado en
20 forma de sal de iodo de color amarillento.

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

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) en forma de 2 conformeros: δ (ppm)
= 2.04 (s, 3H, $\underline{CH_3P}$), 2.32 (s, 3H, $\underline{CH_3P}$), 2.35 (s, 3H, $\underline{CH_3P}$), 3.03 (s, 3H, P- $\underline{NCH_3(A)-CH_2}$), 3.05 (s, 3H, P-
25 $\underline{NCH_3(B)-CH_2}$), 3.37 (m, 1H, N- $\underline{CH_2-CH-N}$ o $\underline{CH-CH_2-N(CH_3)P}$), 3.44 (m, 1H, N- $\underline{CH_2-CH-N}$ o $\underline{CH-CH_2-N(CH_3)P}$), 3.69 (m, 1H, N- $\underline{CH_2-CH-N}$ o $\underline{CH-CH_2-N(CH_3)P}$), 3.82 (s, 3H, $\underline{CH_3}$), 3.88 (m, 1H, N- $\underline{CH_2-CH-N}$ o $\underline{CH-CH_2-N(CH_3)P}$), 4.05 (d, 1H, N- $\underline{CH_2-CH-N}$), 4.59 (d, 1H, $\underline{CH-CH_2-N(CH_3)P}$), 4.88 (d, 1H, N-O- $\underline{CH_2-Ph}$), 5.00 (d, 1H, N-O- $\underline{CH_2-Ph}$), 7.35 (s, 1H, H pirazol),
30 7.37-7.45 (sólido, 5H, Ph)

Estadio B:

trans 8-(metilaminometil)-4,8-dihidro-1-metil-5-(fenilmetoxi)-4,7-metano-7*H*-pirazol[3,4-*e*] [1,3] diazepin-6(5*H*)-ona

A una solución acuosa de carbonato de sodio (2.5N, 9 ml) se añade el derivado obtenido en el estadio A del

ejemplo 3 (0.42 g, 1.04 mmol). El medio reactivo se agita a 55°C durante 3h30. Después de enfriar a temperatura ambiente, el medio reactivo se satura de cloruro de sodio en presencia de acetato de etilo (25 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x25 ml). La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, luego se concentra a presión reducida para liberar un aceite amarillo (0.26 g). El bruto de reacción se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente diclorometano 100%, luego gradiente con metanol de 2% a 10%) para obtener el derivado esperado (0.084 g, 0.256 mmol, 26%).

MS (ES (+)): m/z [M+H]⁺ = 328

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.97-3.00 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.00 (CH-CH₂-NCH₃), 3.15 (dd, 1H, CH-CH₂-NCH₃), 3.9 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 3.75 (s, 3H, CH₃), 3.98 (d, 1H, CH-CH₂-N(CH₃)Boc), 4.72 (dd, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.90 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 5.03 (d, 1H, N-O-CH₂-Ph), 7.30 (s, 1H, H pirazol), 7.34-7.44 (sólido, 5H, Ph)

Estadio C:

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

El derivado obtenido en el estadio B del ejemplo 3 (80 mg, 0.244 mmol) se disuelve en el diclorometano (1 ml, luego, a temperatura ambiente, se añade, en forma sucesiva, trietiloamina (60 µl 0.488 mmol) y di-tercbutildicarbonato (106 mg, 0.488 mmol). Después de agitar 4 horas a temperatura ambiente, se añade una solución saturada de cloruro de sodio (5 ml al medio reactivo. La fase acuosa se extrae con diclorometano (3x20 ml. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, luego se concentra a presión reducida para obtener un polvo blanco amorfo (157 mg). El bruto de reacción se cromatografía en columna de sílice (eluyente diclorometano 100%, luego gradiente con acetato de etilo

de 20% a 30%) para obtener el derivado esperado (0.068 g, 0.159 mmol, 60%).

MS (ES (+)): m/z $[M+H]^+ = 428$

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.59 (s, 9H, $C(CH_3)_3$),
 5 3.05 (s, 3H, $CH_3NBoc-CH_2$), 3.10 (m, 3H, $N-CH_2-CH-N$, $CH-CH_2-NBoc$), 3.75 (m, 1H, $N-CH_2-CH-N$), 3.85 (s, 3H, CH_3),
 3.99 (s, 1H, $N-CH_2-CH-N$), 4.75 (m, 1H, $CH-CH_2-N(CH_3)Boc$),
 4.90 (d, 1H, $N-O-CH_2-Ph$), 5.02 (d, 1H, $N-O-CH_2-Ph$), 7.37
 (s, 1H, H pirazol), 7.40-7.46 (sólido, 5H, Ph)

10

Estadio D:

Sal de piridinio del *trans* [[4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol[3,4-e] [1,3] diazepin-8-
 il]metil]-metil-carbamato de 1,1-dimetiletilo.

15 Procediendo como se indica en el estadio G del ejemplo 1, el compuesto obtenido en el estadio C del ejemplo 3 (0.068 g, 0.159 mmol) en el metanol (5 ml), en presencia de paladio 10% sobre carbón (25 mg) conducen al producto debencilado.

20 MS (ES (+)): m/z $[M+H]^+ = 337$

El intermediario debencilado, la piridina (1 ml), el complejo piridina/sulfuro de trióxido (50 mg, 0.318 mmol) conducen a la sal buscada (0.045 g, 0.090 mmol, 100%).

MS (ES (-)): m/z $[M-H]^- = 416$

25 ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) en forma de 2 confórmeros: δ (ppm) = 1.53 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 3.09 (s, 3H, $CH_3(A)NHBoc$),
 3.10 (s, 3H, $CH_3(B)NHBoc$), 3.37 (m, 1H, $BocN(CH_3)-CH_2-CH$ o $N-CH_2-CH-N$), 3.58 (m, 1H, $BocN(CH_3)-CH_2-CH$ o $N-CH_2-CH-N$),
 3.75 (s, 3H, CH_3), 3.84 (m, 1H, $BocN(CH_3)-CH_2-CH$ o $N-CH_2-CH-N$),
 30 $CH-N$), 3.90 (m, 1H, $BocN(CH_3)-CH_2-CH$ o $N-CH_2-CH-N$), 4.90 (m, 2H, $N-CH-CH_2-N$, $N-CH_2-CH-N$ + señal H_2O), 7.54 (s, 1H, H pirazol), 8.16 (dd, 2H, piridina), 8.70 (dd, 2H, piridina), 8.94 (d, 1H, piridina)

35 Estadio E:

Sal de sodio del *trans* [[4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol[3,4-e] [1,3] diazepin-8-
 illmetill-metil-carbamato de 1,1-dimetiletilo

Procediendo como se indica en el estadio H del ejemplo 1, la sal obtenida en el estadio D del ejemplo 3 (0.045 g, 0.090 mmol), la resina DOWEX 50WX8 (30 g) y la sosa 2N (150 ml) conducen a la sal de sodio esperada (0.039 g, 0.090 mmol, 100%).

MS (ES (-)): m/z [M-H]⁻ = 416

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) en forma de 2 conformeros: δ (ppm) = 1.56 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.09 (s, 3H, CH₃(A)NHBoc), 3.10 (s, 3H, CH₃(B)NHBoc), 3.37 (m, 1H, BocN(CH₃)-CH₂-CH o N-CH₂-CH-N), 3.64 (m, 1H, BocN(CH₃)-CH₂-CH o N-CH₂-CH-N), 3.75 (s, 3H, CH₃), 3.84 (m, 1H, BocN(CH₃)-CH₂-CH o N-CH₂-CH-N), 3.93 (m, 1H, BocN(CH₃)-CH₂-CH o N-CH₂-CH-N), 4.90 (m, 2H, N-CH-CH₂-N, N-CH₂-CH-N + señal H₂O), 7.55 (s, 1H, H pirazol).

15

Estadio F:

Sal de sodio y de trifluoroacetato del *trans* 8-(metilamino-metil)-4,8-dihidro-1-metil-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol[3,4-e] [1,3] diazepin-6(5H)-ona.

Procediendo como se indica en el estadio I del ejemplo 1, la sal de sodio obtenida en el estadio E del ejemplo 3 (0.039 g, 0.088 mmol), el diclorometano (5 ml) y una mezcla de ácido trifluoroacético/diclorometano anhidro 1/1 (4 ml) conducen al producto esperado (39 mg, 0.08 mmol, 100%).

25

MS (ES (-)): m/z [M-H]⁻ = 315

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 2.76 (s, 3H, CH₃NH₂⁺-CH₂), 3.30-3.50 (m, 4H, N-CH₂-CH-N, NH₂⁺-CH₂-CH), 3.75 (s, 3H, CH₃), 4.74 (m, 1H, N-CH₂-CH-N), 4.82 (d, 1H, CH-CH₂-NH₂⁺CH₃), 7.43 (s, 1H, H pirazol), 8.67 (m, 2H, NH₃⁺).

30

Ejemplo 4: composición farmacéutica

Se prepara una composición para inyección que comprende:

- | | | | |
|----|---|----------------------------|--------------------------|
| 35 | - | Compuesto del ejemplo 1: | 500 mg |
| | - | Excipiente acuoso estéril: | q.s.p. 5 cm ³ |

ESTUDIO FARMACOLÓGICO DE LOS PRODUCTOS DE LA INVENCION

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

Se prepara una serie de tubos en los cuales se reparte la misma cantidad de medio nutritivo estéril, en cada tubo se distribuyen cantidades crecientes del producto que hay que estudiar, después en cada tubo se siembra una cepa bacteriana. Después de una incubación de 24 horas en una estufa a 37°C, se observa la inhibición del crecimiento por transiluminación, lo que permite determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (C.M.I) expresadas en µg/ml.

De este modo, se efectúan pruebas con los productos de los ejemplos 1 y 2 y se compara con los productos de los ejemplos 18 y 19 de la solicitud WO 02/100860. Los productos de los ejemplos 1 y 2 se muestran muy activos sobre *Pseudomonas aeruginosa*, lo que no es en absoluto el caso de los productos de comparación.

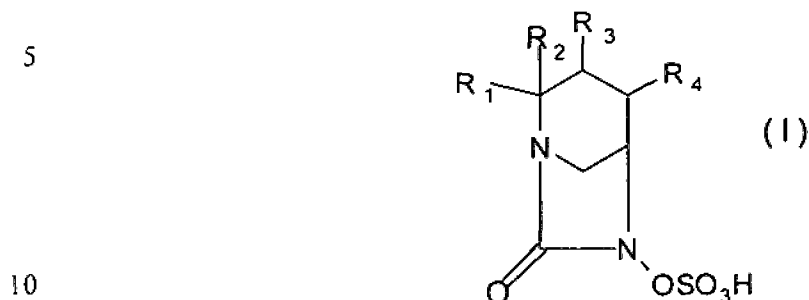
Actividad sobre <i>Pseudomonas aureginosa</i> (comparación con otros ejemplos) (MC (µg/ml) 24h)	Pdt. Ej. 1	Pdt. Ej. 2	Pirazol amida (ej. 19 solicitud de patente WO 02/100860)	Pirazol éster (ej. 18 solicitud de patente WO 02/100860)
1771 cepas tipo silvestre	0,12	0,25	> 32	> 32

20

Actividad sobre <i>Pseudomonas aureginosa</i> (comparación con otros ejemplos) (MC (µg/ml) 24 h)	Pdt. Ej. 1	Pdt. Ej. 2	Imipenem	Ceftacidima
1771 cepas tipo silvestre	0,12	0,25	1	1
PAO1 tipo silvestre	1	-	1	2
Resistentes por vía β-lactamasas (8 cepas)	1 - 2	0,25 - 1	2 - 32	2 - 32
Resistentes por bombas de flujo (11/5 cepas)	0,5 - 4/ 0,25-0,5	- / 0,5 - 1	0,25 - 4	≤ 0,03 - 8
Resistente por mutaciones de porinas (1 cepa)	2	-	16	2

REIVINDICACIONES

1) Compuestos de fórmula general (I)



en la cual R_1 representa un radical $(CH_2)_n-NH_2$ o $(CH_2)_n-NHR$, siendo R un alquilo (C_1-C_6) y siendo n igual a 1 ó 2;

15 R_2 representa un átomo de hidrógeno;

R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático en 5 vértices que comprenden 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno eventualmente sustituido por uno o varios grupos R' , siendo R' escogido entre el grupo
20 formado por un átomo de hidrógeno, los radicales alquilo que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono;

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

25

2) Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque R_3 y R_4 forman juntos un radical pirazolilo o triazolilo eventualmente sustituido.

30 3) Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque R_1 se escoge entre el grupo formado por los grupos $(CH_2)_n-NH_2$ y $(CH_2)_n-NHCH_3$, siendo n como se define en la reivindicación 1, el heterociclo formado por R_3 y R_4 es sustituido por un radical alquilo (C_1-C_6).

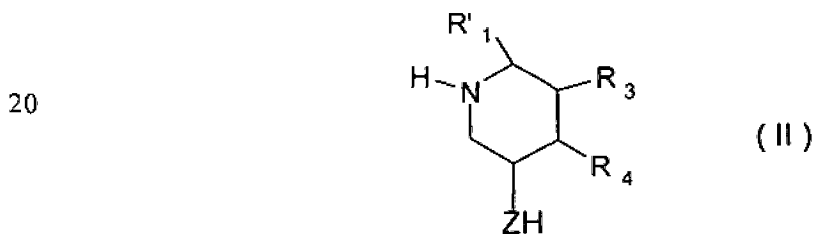
35

4) Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizados porque R_1 representa un radical $(CH_2)_n-NH_2$ o $(CH_2)_n-NHCH_3$ siendo n como se

define en la reivindicación 1 y R_3 y R_4 forman juntos un ciclo pirazolilo sustituido por un radical alquilo (C_1 - C_6).

5 5) *Trans* [[8-(aminometil)-4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol[3,4-e] [1,3] diazepin-6(5H)-ona y la *trans* [[8-(aminometil)-4,8-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol[3,4-e] [1,3]diazepin-6(5H)-ona en forma libre, de zwitterión y de sales con
10 las bases y los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

6) Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque contiene:
15 a) Una etapa durante la cual se hace reaccionar, con un agente de carbonilación, si llega el caso en presencia de una base, un compuesto de fórmula (II):



en la cual:

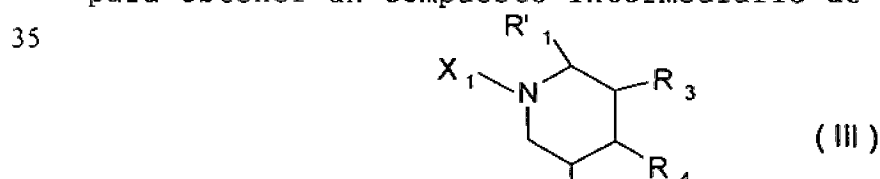
25 R'_1 representa un radical CN, COOH protegido, COOR o $(CH_2)_nR'_5$,

R'_5 es un radical OH protegido, CN, NH_2 o NHR protegido, CO_2H protegido, CO_2R ,

n , R , R_3 y R_4 son como se definen anteriormente, estando eventualmente presente el sustituyente aminoalquilo en el heterociclo formado por R_3 y R_4 estando entonces protegido si llega el caso,

30

ZH representa un grupo-NHOH protegido, para obtener un compuesto intermediario de fórmula (III):



en la cual:

R'₁, R₃ y R₄ tienen los mismos significados que anteriormente y X₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector y X₂ representa un grupo Z-CO-X₃, representando X₃ el resto del agente de carbonilación, X₂ es un grupo ZH y X₁ representa un grupo CO-X₃, X₃ como se define anteriormente;

b) Una etapa durante la cual se cicla al intermediario obtenido anteriormente, en presencia de una base; y en la que:

c) Si llega el caso, la etapa a) se precede y/o la etapa b) se sigue por una o varias de las reacciones siguientes, en un orden apropiado:

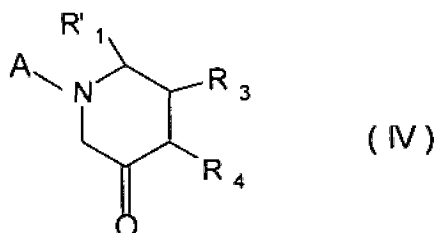
- 15 - Protección de las funciones reactivas,
- Desprotección de las funciones reactivas,
- Esterificación
- Saponificación,
- Sulfatación,
- 20 - Reducción de ésteres,
- Alquilación,
- Carbamoilación,
- Formación de un grupo azido,
- Reducción de un azido a amina,
- 25 - Salificación,
- Cambio de iones,
- Desdoblamiento o separación dediastereoisómeros.

7) Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el agente de carbonilación se escoge entre el grupo formado por el fosgeno, el difosgeno, el trifosgeno, los cloroformatos de arilo, de aralquilo, de alquilo y de alquenilo, los dicarbonatos de alquilo, el carbonil-diimidazol y sus mezclas.

8) Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, caracterizado porque la reacción de carbonilación se efectúa en presencia de una amina

9) Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 - 8, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) se obtiene por un procedimiento según el cual se trata un compuesto de fórmula (IV):

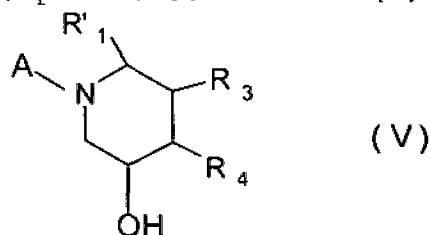
5



10

en la cual R'_1 , R_3 y R_4 se definen como en la reivindicación 6, y A representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, por un agente reductor, para obtener un compuesto de fórmula (V):

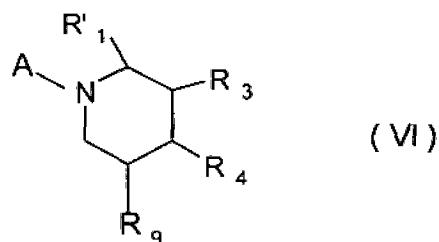
15



20

en la cual A, R'_1 , R_3 y R_4 conservan su significado antes citado, en el cual, si llega el caso, se reemplaza el grupo OH por un grupo saliente, para obtener un compuesto de fórmula (VI):

25

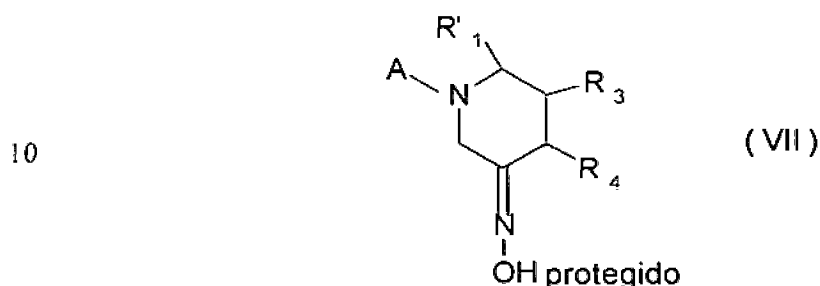


30

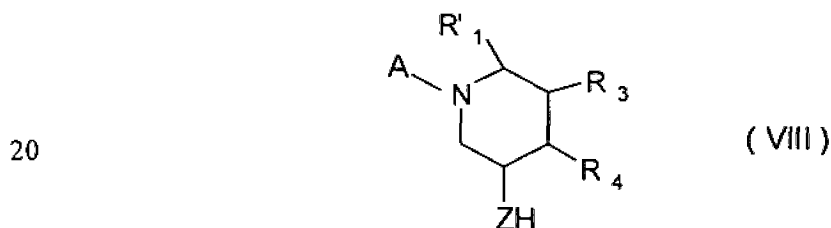
en la cual A, R'_1 , R_3 y R_4 conservan su significado antes citado y R_9 representa un grupo saliente, que se trata con un compuesto de fórmula Z_1H_2 en la cual Z_1 representa un grupo HN-OH protegido y, si llega el caso, con un agente de desprotección del átomo de nitrógeno apropiado.

35

10) Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 - 8, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) se obtiene por un procedimiento según el cual se trata un compuesto de fórmula (IV) como se define
 5 anteriormente, por la hidroxilamina protegida al nivel del hidroxilo, para obtener un compuesto de fórmula (VII):



en la cual A, R'1, R3 y R4 se definen como en la
 15 reivindicación 9, que se hace reaccionar con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula (VIII):



en la cual A, R'1, R3, R4, n'' y ZH se definen como
 anteriormente, que se trata, si llega el caso, con un
 25 agente de desprotección del átomo de nitrógeno apropiado.

11) En calidad de medicamento, productos tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, así como sus sales con ácidos y bases farmacéuticamente
 30 aceptables.

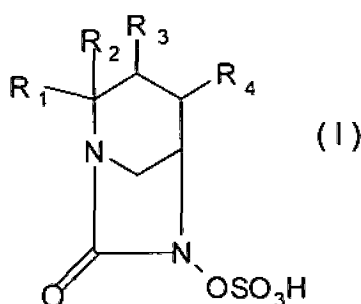
12) En calidad de medicamento, el producto definido en la reivindicación 5.

35 13) Composiciones farmacéuticas que contienen, en calidad de principio activo, por lo menos un medicamento según una de las reivindicaciones 11 ó 12.

RESUMEN

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

La invención trata de compuestos heterocíclicos nitrogenados, su preparación y su utilización como medicamentos antibacterianos, los compuestos de fórmula general (I)



en la cual R_1 representa un radical $(CH_2)_n-NH_2$ o $(CH_2)_n-NHR$, siendo R un alquilo (C_1-C_6) y siendo n igual a 1 ó 2;

R_2 representa un átomo de hidrógeno;

R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático en 5 vértices que comprenden 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno eventualmente sustituidos por uno o varios grupos R' , siendo R' escogido entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno y radicales alquilo que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono,

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

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

WO 2008/142285

PCT/FR2008/000509

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL.

PCT

DEUXIÈME AVIS SUPPLÉMENTAIRE INFORMANT
LE DÉPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA
DEMANDE INTERNATIONALE (AUX OFFICES
DÉSIGNÉS QUI APPLIQUENT LE DÉLAI DE
30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1)

(règle 47.1.c) du PCT)

Date d'expédition (jour/mois/année) 13 août 2009 (13.08.2009)		Destinataire : POCHART, François Cabinet Hirsch-Pochart et Associés 58, avenue Marceau F-75008 Paris FRANCE		CABINET HIRSCH Reçu le : 24 AOUT 2009
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 26480PC NOVX		AVIS IMPORTANT		
Demande internationale n° PCT/FR2008/000509	Date du dépôt international (jour/mois/année) 11 avril 2008 (11.04.2008)	Date de priorité (jour/mois/année) 12 avril 2007 (12.04.2007)		
Déposant NOVEXEL etc				

1. **ATTENTION** : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) ne s'applique pas, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Premier avis) émis antérieurement.

2. Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 s'applique – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93bis.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous :
27 novembre 2008 (27.11.2008)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MY, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

Conformément à la règle 47.1.c-bis)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

3. Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 s'applique, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93bis.1 :

AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BZ, CA, CH, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Conformément à la règle 47.1.c-bis)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'état contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

4. DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale

Pour le ou les offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus, le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant, de 30 MOIS à compter de la date de priorité.

En pratique, des délais autres que celui de 30 mois continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus. Pour obtenir les mises à jour régulières relatives aux délais applicables (30 ou 31 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : <http://www.wipo.int/pct/fr/index.html>.

Le déposant est seul responsable du respect de tous les délais visés ci-dessus.

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

Fonctionnaire autorisé

Beate Giffo-Schmitt

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

courriel : pt03.pct@wipo.int

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 26480PC NOVX	POUR SUITE À DONNER voir le formulaire PCT/ISA/220 et, le cas échéant, le point 5 ci-après.	
Demande internationale n° PCT/FR2008/000509	Date du dépôt international (jour/mois/année) 11/04/2008	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année)) 12/04/2007
Déposant NOVEXEL		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend _____ 3 _____ feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base

- ☒ de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée
☐ d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante _____, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (règles 12.3.a) et 23.1.b))

b. ☐ Le présent rapport de recherche internationale a été établi en prenant en considération la rectification d'une erreur évidente autorisée par ou notifiée à la présente administration vertu de la règle 91 (Règle 43.6bis(a)).

c. ☐ En ce qui concerne la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale, (le cas échéant), voir le cadre n° I.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre n° II).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre n° III).

4. En ce qui concerne le titre,

- ☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
☒ le texte a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale et a la teneur suivante:

COMPOSES HETEROCYCLIQUES AZOTES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENTS ANTIBACTERIENS

5. En ce qui concerne l'abrégé,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
☐ le texte, reproduit dans le cadre n° IV, a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale conformément à la règle 38.2(b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration chargée de la recherche internationale dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

6. En ce qui concerne les dessins,

a. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la figure n° _____

- ☐ proposée par le déposant
☐ proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que le déposant n'a pas proposé de figure
☐ proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que cette figure caractérise mieux l'invention

b. ☐ Aucune des figures n'est publiée avec l'abrégé

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/000509

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D471/18 A61K31/529 A61P31/04		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	EP 1 798 231 A (NOVEXEL [FR]) 20 juin 2007 (2007-06-20) page 2 - page 7, ligne 5 -----	1-13
Y	WO 2004/052891 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 24 juin 2004 (2004-06-24) cité dans la demande page 129 - page 131; revendications 1-30 -----	1-13
X	WO 02/100860 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; ASZODI JOSEPH [US]; LAMPILAS MAXIME [FR]; MUSI) 19 décembre 2002 (2002-12-19) cité dans la demande revendications 1-24 -----	1-13
Y	WO 02/10172 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; LAMPILAS MAXIME [FR]; ASZODI JOZSEF [FR]; ROWL) 7 février 2002 (2002-02-07) revendications 1-16 -----	1-13
☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée 'T' document antérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention 'X' document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément 'Y' document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier 'Z' document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 23 octobre 2008		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 05/11/2008
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentleaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Kyriakakou, Georgia

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2008/000509

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1798231	A	20-06-2007	AUCUN	
WO 2004052891	A	24-06-2004	AT 405567 T	15-09-2008
			AU 2003294104 A1	30-06-2004
			CA 2507607 A1	24-06-2004
			EP 1569935 A1	07-09-2005
			FR 2848210 A1	11-06-2004
			JP 2006512335 T	13-04-2006
			KR 20050088302 A	05-09-2005
WO 02100860	A	19-12-2002	AT 359286 T	15-05-2007
			CA 2449830 A1	19-12-2002
			DE 60219469 T2	29-11-2007
			DK 1399444 T3	04-06-2007
			EP 1399444 A2	24-03-2004
			ES 2284938 T3	16-11-2007
			FR 2825705 A1	13-12-2002
			JP 2005518333 T	23-06-2005
			MX PA03011039 A	19-03-2004
			US 2005245505 A1	03-11-2005
			US 2007299108 A1	27-12-2007
WO 0210172	A	07-02-2002	AP 1614 A	30-06-2006
			AR 031716 A1	01-10-2003
			AT 263768 T	15-04-2004
			AU 7990501 A	13-02-2002
			AU 2001279905 B2	08-12-2005
			BG 107497 A	30-09-2003
			BR 0112986 A	08-07-2003
			CA 2417475 A1	07-02-2002
			CN 1468242 A	14-01-2004
			CZ 20030223 A3	13-08-2003
			DE 60102702 D1	13-05-2004
			DE 60102702 T2	07-04-2005
			DK 1307457 T3	09-08-2004
			EA 4920 B1	28-10-2004
			EE 200300046 A	15-10-2004
			EP 1307457 A1	07-05-2003
			ES 2220793 T3	16-12-2004
			FR 2812635 A1	08-02-2002
			HK 1060356 A1	21-09-2007
			HR 20030034 A2	29-02-2004
			HU 0302943 A2	29-12-2003
			JP 2004505088 T	19-02-2004
			MA 26938 A1	20-12-2004
			MX PA03000881 A	06-06-2003
			NO 20030494 A	28-03-2003
			NZ 523707 A	25-02-2005
			OA 12347 A	15-05-2006
			PL 365162 A1	27-12-2004
			PT 1307457 T	31-08-2004
			SK 1052003 A3	04-11-2003
			TR 200400859 T4	21-06-2004
			UA 73791 C2	16-06-2003
			US 2006046995 A1	02-03-2006
			US 2003199541 A1	23-10-2003
			YU 6303 A	03-03-2006
			ZA 200300676 A	10-05-2004

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2008/000509

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

**NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT**

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

Destinataire :

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

Date d'expédition (jour/mois/année) 18 décembre 2008 (18.12.2008)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 26480PC NOVX	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/FR2008/000509	Date du dépôt international (jour/mois/année) 11 avril 2008 (11.04.2008)

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

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

Nom et adresse ROWLANDS, David, Alan 8 Île de Migneaux F-78300 Poissy FRANCE	Nationalité (nom de l'État) GB	Domicile (nom de l'État) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Adresse électronique	

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

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

Nom et adresse ROWLANDS, David, Alan 8 Île de Migneaux F-78300 Poissy FRANCE	Nationalité (nom de l'État) GB	Domicile (nom de l'État) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Adresse électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur ☒ aux offices désignés concernés
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☐ aux offices élus concernés
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Hidalgo Roberto e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03
--	---

n° de télécopieur +41 22 338 87 20

Formulaire PCT/IB/306 (juillet 2008)

I/DV9CMIEF0

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2008/000509

PCT

116

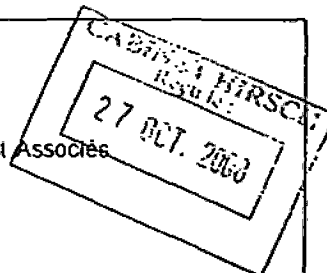
Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

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

Destinataire :

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



Date d'expédition (jour mois année) 08 octobre 2008 (08.10.2008)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 26480PC NOVX	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/FR2008/000509	Date du dépôt international (jour mois année) 11 avril 2008 (11.04.2008)

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

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

Nom et adresse	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Adresse électronique	

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

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

Nom et adresse PIERRES, Camille 150, boulevard Masséna F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Adresse électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

La personne mentionnée au cadre 2 doit être ajoutée à la demande internationale comme déposant pour les Etats-Unis d'Amérique seulement et inventeur pour tous les Etats désignés.

4. Une copie de cette notification a été envoyée :

☒ à l'office récepteur ☐ aux offices désignés concernés
☒ à l'administration chargée de la recherche internationale ☐ aux offices élus concernés
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Thorax Bernard e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03
--	--

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2008/000509

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

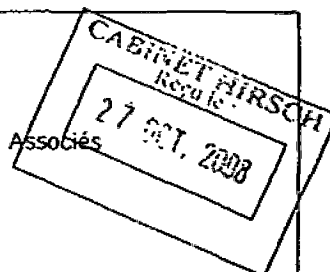
PCT

**NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT**

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

Destinataire :

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



Date d'expédition (jour/mois/année) 08 octobre 2008 (08.10.2008)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 26480PC NOVX	
Demande internationale n° PCT/FR2008/000509	Date du dépôt international (jour/mois/année) 11 avril 2008 (11.04.2008)

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

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

Nom et adresse KLEBSI, Adel 20 Place du Marché F-94320 Thiais FRANCE	Nationalité (nom de l'état) FR	Domicile (nom de l'état) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Adresse électronique	

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

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

Nom et adresse KEBSI, Adel 20 Place du Marché F-94320 Thiais FRANCE	Nationalité (nom de l'état) FR	Domicile (nom de l'état) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Adresse électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur ☐ aux offices désignés concernés
☒ à l'administration chargée de la recherche internationale ☐ aux offices élus concernés
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Thorax Bernard
n° de télécopieur +41 22 338 87 20	e-mail pct03.pci@wipo.int
Formulaire PCT/IB/306 (juillet 2008)	n° de téléphone +41 22 338 74 03

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2008/000509

PCT

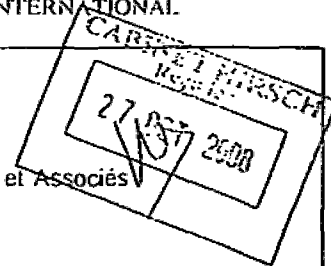
**NOTIFICATION RELATIVE À LA DÉCLARATION
FAITE SELON LA RÈGLE 4.17 DU PCT**

(règles 26ter et 48.2.a)x) et
instruction administrative 419 du PCT)

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire :

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



Date d'expiration (jours/mois/années) 08 octobre 2008 (08.10.2008)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 26480PC NOVX	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/FR2008/000509	Date du dépôt international (jours/mois/années) 11 avril 2008 (11.04.2008)
Déposant NOVEXEL etc	

- Le ou les faits suivants relatifs à la déclaration indiquée ci-dessous sont notifiés au déposant en ce qui concerne
KEBSI, Adel, LAMPILAS, Maxime, LEDOUSSAL, Benoît, PIERRES, Camille, ROWLANDS, David, Alan :
 - ☐ déclaration relative à l'identité de l'inventeur (règles 4.17.i) et 51bis.1.a)ii) et instruction 211)
 - ☐ déclaration selon laquelle le déposant a, à la date du dépôt international, le droit de demander et d'obtenir un brevet (règles 4.17.ii) et 51bis.1.a)ii) et instruction 212)
 - ☐ déclaration selon laquelle le déposant a, à la date du dépôt international, le droit de revendiquer la priorité de la demande antérieure (règles 4.17.iii) et 51bis.1.a)iii) et instruction 213)
 - ☒ déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique) (règles 4.17.iv) et 51bis.1.a)iv) et instruction 214)
 - ☐ déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté (règles 4.17.v) et 51bis.1.a)v) et instruction 215)
- ☒ Adjunction ou correction de la déclaration dans le délai visé à la règle 26ter.1.
La déclaration ajoutée ou corrigée, reçue le 02 octobre 2008 (02.10.2008), a été reçue dans le délai visé à la règle 26ter.1.
Que la déclaration soit conforme ou non à la règle 4.17, toute déclaration qui est mentionnée aux points 1.i) à v) ci-dessus sera publiée en tant que partie de la demande internationale conformément à la règle 48.2.a)x).
- ☐ La déclaration n'a pas été ajoutée ou n'a pas été corrigée dans le délai visé à la règle 26ter.1.
La déclaration, reçue le , a été reçue après l'expiration du délai visé à la règle 26ter.1; en conséquence, toute déclaration, telle qu'ajoutée ou corrigée, qui est mentionnée aux points 1.i) à v) ci-dessus ne sera pas publiée en tant que partie de la demande internationale et toute déclaration signée mentionnée au point 1.iv) est jointe à la présente notification. Une telle déclaration devrait être présentée directement par le déposant à l'office ou aux offices désignés concernés.
- L'attention du déposant est attirée sur la règle 51bis.2 qui prévoit que l'office désigné ne peut, à moins qu'il puisse raisonnablement douter de la véracité de la déclaration en question, exiger de document ou de preuve relatif à l'objet de toute déclaration faite conformément à la règle 4.17.i) à iv) qui figure dans la requête ou qui est présentée au Bureau international ou directement à l'office désigné. Il convient de noter, toutefois, que la règle 51bis.2 peut ne pas s'appliquer en ce qui concerne certains États. Pour des renseignements supplémentaires, voir les notes du formulaire de requête, cadre n° VIII.
- Une copie de la présente notification est envoyée à l'office récepteur et à l'administration chargée de la recherche internationale.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Thorax Bernard e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03
--	---

n° de télécopieur +41 22 338 87 20

Formulaire PCT/IB/371 (avril 2006)

1/01TFUKS3G0

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2008/000509

Expéditeur le BUREAU INTERNATIONAL

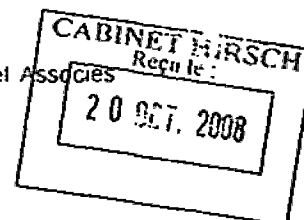
PCT

**NOTIFICATION RELATIVE
À LA PRÉSENTATION OU À LA TRANSMISSION
DU DOCUMENT DE PRIORITÉ**

(instruction administrative 411 du PCT)

Destinataire :

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



SA

Date d'expédition (pour mois années) 24 septembre 2008 (24.09.2008)	
Reference du dossier du déposant ou du mandataire 26480PC NOVX	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/FR2008/000509	Date du dépôt international (pour mois années) 11 avril 2008 (11.04.2008)
Date de publication internationale (pour mois années) Pas encore publiée	Date de priorité (pour mois années) 12 avril 2007 (12.04.2007)
Déposant NOVEXEL etc	

1. Par le présent formulaire, qui remplace toute notification antérieure relative à la présentation ou à la transmission de documents de priorité, il est notifié au déposant la date de réception par le Bureau international du ou des documents de priorité concernant toute demande antérieure dont la priorité est revendiquée. Sauf indication contraire consistant en les lettres "NR", figurant dans la colonne de droite, ou un astérisque figurant à côté d'une date de réception, le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau international d'une manière conforme à la règle 17.1.a) ou b).

2. *(Le cas échéant)* Les lettres "NR" figurant dans la colonne de droite signalent un document de priorité qui, à la date d'expédition du présent formulaire, n'a pas encore été reçu par le Bureau international selon la règle 17.1.a) ou b). Lorsque, selon la règle 17.1.a), le document de priorité doit être présenté par le déposant à l'office récepteur ou au Bureau international, mais que le déposant n'a pas présenté le document de priorité dans le délai prescrit par cette règle, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.c) selon laquelle aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité considérée avant d'avoir donné au déposant la possibilité, à l'ouverture de la phase nationale, de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

3. *(Le cas échéant)* Un astérisque (*) figurant à côté de la date de réception, dans la colonne de droite, signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau international mais de manière non conforme à la règle 17.1.a) ou b) (le document de priorité a été reçu après le délai prescrit par la règle 17.1.a) ou la demande d'établissement et de transmission du document de priorité a été soumise à l'office récepteur après le délai prescrit par la règle 17.1.b)). Même si le document de priorité n'a pas été remis conformément à la règle 17.1.a) ou b), le Bureau international transmettra une copie du document aux offices désignés, pour leur appréciation. Dans le cas où une telle copie n'est pas acceptée par un office désigné comme document de priorité, la règle 17.1.c) énonce que aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité considérée avant d'avoir donné au déposant la possibilité, à l'ouverture de la phase nationale, de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

Date de priorité	Demande de priorité n°	Pays, office régional ou office récepteur selon le PCT	Date de réception du document de priorité
12 avril 2007 (12.04.2007)	07 02663	FR	18 septembre 2008 (18.09.2008)

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

Fonctionnaire autorisé

Beate Giffo-Schmitt

e-mail PT03.PCT@WIPO.INT

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

n° de téléphone +41 22 338 74 03

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2008/000509

S.H

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCTNOTIFICATION DE LA RÉCEPTION DE
L'EXEMPLAIRE ORIGINAL

(règle 24.2.a) du PCT)

116

Destinataire

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

Date d'expédition <i>(pour nous arriver)</i> 23 septembre 2008 (23.09.2008)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 26480PC NOVX	Demande internationale n° PCT/FR2008/000509

Il est notifié au déposant que le Bureau international a reçu l'exemplaire original de la demande internationale précisée ci-après

Noms) du ou des déposants et de l'État ou des États pour lesquels ils sont déposants :

NOVEXEL (pour tous les pays désignés excepté US)
LAMPILAS, Maxime et al (pour US)

Date du dépôt international	11 avril 2008 (11.04.2008)
Date(s) de priorité revendiquée(s)	12 avril 2007 (12.04.2007)
Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international	18 septembre 2008 (18.09.2008)

Liste des offices désignés :

AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BD, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

ATTENTION: Le déposant doit soigneusement vérifier les indications figurant dans la présente notification. En cas de divergence entre ces indications et celles que contient la demande internationale, il doit aviser immédiatement le Bureau international. En outre, l'attention du déposant est appelée sur les renseignements suivants donnés dans l'annexe :

- délais dans lesquels doit être abordée la phase nationale - voir renseignements importants mis à jour (à compter d'avril 2002)
- exigences relatives aux documents de priorité (le cas échéant)

Une copie de la présente notification est envoyée à l'office récepteur et à l'administration chargée de la recherche internationale.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Valente Gabriela e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03
--	---

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE

Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices désignés indiqués sur la page de couverture de la présente notification en payant les taxes nationales et en remettant les traductions, comme prévu par les articles 22 et 39 et par les législations nationales applicables. De plus, le déposant devra dans certains cas satisfaire à d'autres exigences particulières applicables dans certains offices. Il lui appartient de veiller à remplir en temps voulu les conditions requises pour l'ouverture de la phase nationale. La majorité des offices n'envoient pas de rappel à l'approche de la date limite pour aborder la phase nationale.

Le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant, de 30 MOIS à compter de la date de priorité, non seulement en ce qui concerne tout office élu lorsqu'une demande d'examen préliminaire international aura été présentée avant l'expiration du délai de 19 mois à compter de la date de priorité (voir l'article 39.1), mais également en ce qui concerne tout office désigné, en l'absence de présentation d'une telle demande d'examen, lorsque l'article 22.1) tel que modifié avec effet au 1^{er} avril 2002 sera applicable audit office désigné. Pour plus de renseignements, voir la *Gazette du PCT* n° 44/2001 du 1^{er} novembre 2001, pages 19927, 19933 and 19935, ainsi que le bulletin *PCT Newsletter*, numéros d'octobre et de novembre 2001 et de février 2002.

En pratique, des délais autres que celui de 30 mois vont continuer de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés ou élus. Pour obtenir les mises à jour régulières relatives aux délais applicables (20, 21, 30 ou 31 mois ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT* (la partie "section IV" publiée chaque semaine), au bulletin *PCT Newsletter* (publié chaque mois) ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT* (dont la version papier est mise à jour normalement deux fois par an et la version Internet normalement chaque semaine). Enfin, un tableau cumulatif de tous les délais applicables pour l'ouverture de la phase nationale est accessible sur le site Internet de l'OMPI, par l'intermédiaire de liens à partir de diverses pages du site, y compris celles de la *Gazette*, de la *Newsletter* et du *Guide*, à l'adresse suivante: <http://www.wipo.int/pct/office/index.html>

Des informations relatives aux exigences concernant la présentation d'une demande d'examen préliminaire international figurent dans le *Guide du déposant du PCT*, volume I/A, chapitre IX. Seul un déposant qui est ressortissant d'un État contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international actuellement, tous les 1 contractants du PCT sont liés par le chapitre II.

EXIGENCES RELATIVES AUX DOCUMENTS DE PRIORITÉ

Pour les déposants qui n'ont pas encore satisfait aux exigences relatives aux documents de priorité, il est rappelé ce qui suit:

Lorsque la priorité d'une demande nationale, régionale ou internationale antérieure est revendiquée, le déposant doit présenter une copie de cette demande antérieure, certifiée conforme par l'administration auprès de laquelle elle a été déposée ("document de priorité"), à l'office récepteur (qui la transmettra au Bureau international) ou directement au Bureau international, avant l'expiration d'un délai de 16 mois à compter de la date de priorité, étant entendu que tout document de priorité peut être présenté au Bureau international avant la date de publication internationale de la demande internationale, auquel cas ce document sera réputé avoir été reçu par le Bureau international le dernier jour du délai de 16 mois (règle 17.1.a)).

Lorsque le document de priorité est délivré par l'office récepteur, le déposant peut, au lieu de présenter ce document, demander à l'office récepteur de le préparer et de le transmettre au Bureau international. La requête à cet effet doit être formulée avant l'expiration du délai de 16 mois et peut être soumise au paiement d'une taxe (règle 17.1.b)).

Si le document de priorité en question n'est pas fourni au Bureau international et si la demande adressée à l'office récepteur de préparer et de transmettre le document de priorité n'a pas été faite (et la taxe correspondante acquittée, le cas échéant) avant l'expiration du délai applicable mentionné aux paragraphes précédents, tout État désigné peut ne pas tenir compte de la revendication de priorité; toutefois, aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité, à l'ouverture de la phase nationale, de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce (règle 17.1.c)).

Lorsque plusieurs priorités sont revendiquées, la date de priorité à prendre en considération aux fins du calcul du délai de 16 mois (et de tous les autres délais du PCT) est la date du dépôt de la demande la plus ancienne dont la priorité est revendiquée (article 2.51(b)).

PCT

REQUÊTE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'office récepteur	
Demande internationale n°	
Date du dépôt international	
Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire (facultatif) (12 caractères au maximum) 26480PC NOVX	

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION	
NOUVEAUX COMPOSES HETEROCYCLIQUES AZOTES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENTS ANTIBACTERIENS	
Cadre n° II DÉPOSANT ☐ Cette personne est aussi inventeur	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)	n° de téléphone
NOVEXEL 102 Avenue Gaston Roussel 93230 ROMAINVILLE FRANCE	n° de télécopieur
	n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'Etat) : FRANCE	Domicile (nom de l'Etat) : FRANCE
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les Etats désignés ☒ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire	
Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)	
☒ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.	
Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE	
La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/à été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme: ☒ mandataire ☐ représentant commun	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)	n° de téléphone
POCHART François Cabinet HIRSCH-POCHART & ASSOCIES 58, Avenue Marceau 75008 PARIS FRANCE	01.53.23.92.12
	n° de télécopieur
	01.47.23.49.13
	n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office
☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.	

Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)	
<i>Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.</i>	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) LAMPILAS Maxime 43 rue Vasco de Gama 75015 PARIS FRANCE	Cette personne est : ☐ déposant seulement ☒ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'Etat) : FR	Domicile (nom de l'Etat) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☒ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) ROWLANDS David Alan 8 Ile de Migneaux 78300 POISSY FRANCE	Cette personne est : ☐ déposant seulement ☐ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'Etat) : GB	Domicile (nom de l'Etat) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) KEBSI Adel 20 Place du Marché 94320 THIAIS FRANCE	Cette personne est : ☐ déposant seulement ☐ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'Etat) : FR	Domicile (nom de l'Etat) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) LEDOUSSAL Benoît 34 rue des Roches 77580 BOULEURS FRANCE	Cette personne est : ☐ déposant seulement ☐ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'Etat) : FR	Domicile (nom de l'Etat) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire	
☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.	

Feuille n° ...3...

Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)	
<i>Si aucun des sous-encadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête</i>	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) PIERRES Camille 150 Boulevard Masséna 75013 PARIS FRANCE	Cette personne est : ☐ déposant seulement ☒ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'Etat) : FR	Domicile (nom de l'Etat) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)	Cette personne est : ☐ déposant seulement ☐ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'Etat) :	Domicile (nom de l'Etat) :
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☐ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)	Cette personne est : ☐ déposant seulement ☐ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'Etat) :	Domicile (nom de l'Etat) :
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☐ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)	Cette personne est : ☐ déposant seulement ☐ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'Etat) :	Domicile (nom de l'Etat) :
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☐ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.	

Cadre supplémentaire Si le cadre supplémentaire n'est pas utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête

1. Si l'un des cadres du présent formulaire -- à l'exception des cadres n°s I/II (i) à (v) pour lesquels une feuille annexe spéciale est prévue -- ne suffit pas à contenir tous les renseignements dans ce cas, indiquer "Suite du cadre n°" (préciser le numéro du cadre) et fournir les renseignements conformément aux instructions données dans le cadre dans lequel la place était insuffisante, en particulier:
 - i) si plus d'une personne doit être indiquée comme déposant ou inventeur et que l'on ne dispose d'aucune "feuille annexe" dans ce cas, indiquer "Suite du cadre n° III" et fournir pour chaque personne supplémentaire le même type de renseignements que ceux qui sont demandés dans le cadre n° III. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.
 - ii) si, dans le cadre n° II ou dans l'un des sous-cadres du cadre n° III, la case "les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire" est cochée : dans ce cas, indiquer "Suite du cadre n° II" ou "Suite du cadre n° III" ou "Suite des cadres n°s II et III" (selon le cas), ainsi que le nom du ou des déposants en cause et, à côté de chaque nom, le ou les Etats pour lesquels la personne mentionnée a la qualité de déposant (ou, le cas échéant, la mention "brevet ARIPO", "brevet eurasien", "brevet européen" ou "brevet OAPI");
 - iii) si, dans le cadre n° II ou dans l'un des sous-cadres du cadre n° III, l'inventeur ou l'inventeur/déposant n'a pas la qualité d'inventeur pour tous les Etats désignés ou pour les Etats-Unis d'Amérique dans ce cas, indiquer "Suite du cadre n° II" ou "Suite du cadre n° III" ou "Suite des cadres n°s II et III" (selon le cas), ainsi que le nom du ou des inventeurs et, à côté de chaque nom, le ou les Etats pour lesquels la personne mentionnée a la qualité d'inventeur (ou, le cas échéant, la mention "brevet ARIPO", "brevet eurasien", "brevet européen" ou "brevet OAPI").
 - iv) si, en plus du ou des mandataires indiqués dans le cadre n° IV, il y a d'autres mandataires : dans ce cas, indiquer "Suite du cadre n° IV" et fournir pour chaque mandataire supplémentaire le même type de renseignements que ceux qui sont demandés dans le cadre n° IV;
 - v) si, dans le cadre n° VI, la priorité de plus de trois demandes antérieures est revendiquée : dans ce cas, indiquer "Suite du cadre n° VI" et fournir pour chaque demande antérieure supplémentaire le même type de renseignements que ceux qui sont demandés dans le cadre n° VI
2. Si le déposant a l'intention d'indiquer qu'il souhaite que la demande internationale soit traitée, dans certains Etats désignés, comme une demande de brevet d'addition, de certificat d'addition, de certificat d'auteur d'invention additionnel ou de certificat d'utilité additionnel : dans ce cas, indiquer le nom ou le code à deux lettres de chaque Etat désigné en cause, ainsi que "brevet d'addition", "certificat d'addition", "certificat d'auteur d'invention additionnel" ou "certificat d'utilité additionnel", le numéro de la demande principale ou du brevet principal ou de tout autre titre de protection principal et la date de délivrance du brevet principal ou de tout autre titre de protection principal ou la date de dépôt de la demande principale (règles 4.11 a)iii) et 49bis.1 a) ou b)).

Suite du Cadre n° IV :
 POCHART François, DEPELLEY Loïc
 VIEILLEFOSSE Jean Claude, KHAIRALLAH Murielle, REINHARDT Yves
 Cabinet HIRSCH-POCHART & ASSOCIES
 58, Avenue Marceau
 75008 PARIS
 FRANCE
3. Si le déposant a l'intention d'indiquer qu'il souhaite que la demande internationale soit traitée, aux Etats-Unis d'Amérique, comme une demande de "continuation" ou de "continuation-in-part" d'une demande antérieure : dans ce cas, indiquer "Etats-Unis d'Amérique" ou "US" et "continuation" ou "continuation-in-part" et le numéro et la date de dépôt de la demande principale (règles 4.11 a)iv) et 49bis.1 d)).

HIRSCH Marc-Roger, LAMOUREUX Gérard-Gabriel, DESROUSSEAU Grégoire
 HIRSCH & ASSOCIES
 58, Avenue Marceau
 75008 PARIS
 FRANCE

Cadre n° V DÉSIGNATIONS				
Le dépôt de la présente requête vaut, selon la règle 4.9.a), désignation de tous les États contractants liés par le PCT à la date du dépôt international, aux fins de la délivrance de tout titre de protection disponible et, le cas échéant, aux fins de la délivrance à la fois de brevets régionaux et nationaux.				
Cependant,				
☐ DE Allemagne n'est désignée pour aucun titre de protection nationale ☐ JP Japon n'est désigné pour aucun titre de protection nationale ☐ KR République de Corée n'est désignée pour aucun titre de protection nationale ☐ RU Fédération de Russie n'est désignée pour aucun titre de protection nationale				
<i>(Les cases mentionnées ci-dessus peuvent seulement être utilisées pour exclure (irrévocablement) les désignations concernées si, au moment du dépôt, la demande internationale revendique dans le cadre n° VI la priorité d'une demande nationale antérieure déposée dans l'État considéré, afin d'éviter que cette demande nationale antérieure ne cesse de produire ses effets en vertu de la législation nationale.)</i>				
Cadre n° VI REVENDEICATION DE PRIORITÉ				
La priorité de la ou des demandes antérieures suivantes est revendiquée :				
Date de dépôt de la demande antérieure (jour/mois/année)	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :		
		demande nationale : pays ou membre de l'OMC	demande régionale : office régional	demande internationale : office récepteur
point 1) 12/04/2007 (12 AVR 2007)	07 02 663	FR		
point 2)				
point 3)				
☐ D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.				
Transmettre une copie certifiée : l'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (seulement si la demande antérieure a été déposée auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur) indiquées ci-dessus sous :				
☐ tous les points ☐ le point 1) ☐ le point 2) ☐ le point 3) ☐ autre, voir le cadre supplémentaire				
Restaurer le droit de priorité : il est demandé à l'office récepteur de restaurer le droit de priorité concernant la ou les demandes antérieures indiquées plus haut ou dans le cadre supplémentaire sous les points <i>(Voir également les notes relatives au cadre n° VI; des renseignements complémentaires doivent être communiqués à l'appui de la requête en restauration du droit de priorité).</i>				
Incorporation par renvoi : lorsqu'un élément de la demande internationale visé à l'article 11.1(ii) d) ou e) ou une partie de la description, des revendications ou des dessins visée à la règle 20.5.a) n'est pas contenu ailleurs dans cette demande internationale mais est intégralement contenu dans une demande antérieure dont la priorité est revendiquée à la date à laquelle un ou plusieurs des éléments visés à l'article 11.1(iii) ont été initialement reçus par l'office récepteur, cet élément ou cette partie est, sous réserve de la confirmation selon la règle 20.6, incorporé par renvoi dans cette demande internationale aux fins de la règle 20.6.				
Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE				
Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) (si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé):				
ISA / EP				
Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche (si une recherche antérieure n'a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette dernière) :				
Date (jour/mois/année)	Numéro	Pays (ou office régional)		
27 NOV 2007	FA 692083	FR		
Cadre n° VIII DÉCLARATIONS				
Les déclarations suivantes figurent dans les cadres n° VIII.i) à v) (cocher ci-dessous la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque type de déclaration) :				Nombre de déclarations
☐	cadre n° VIII.i)	déclaration relative à l'identité de l'inventeur	:	
☐	cadre n° VIII.ii)	déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet	:	
☐	cadre n° VIII.iii)	déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité d'une demande antérieure	:	
☐	cadre n° VIII.iv)	déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)	:	
☐	cadre n° VIII.v)	déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté	:	



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION		PCT ☒	MODELO DE UTILIDAD	DISEÑO INDUSTRIAL
1) N° de solicitud: 07 02663		(22) Fecha de solicitud: 12.04.2007		
1) Clasificación Internacional: C07D 471/18 (2006.01), A61K 31/529 (2006.01), A61P 31/00 (2006.01), A61P 31/04 (2006.01), C07D 211/56 (2006.01), C07D 241/00 (2006.01), C07D 471/08 (2006.01)				
1) Solicitante(s): NOVEXEL				
2) Inventor(es): LAMPILAS Maxime, ROWLANDS David, KEBSI Adel, LEDOUSSAL Benoit, ERRES Camille.				
4) Apoderado: MAURICIO PATIÑO BONNET				
0) Prioridad		(31) No. Prioridad	(32) Fecha	
		FRANCIA	(12.04.2007)	07 02663
(5) Fecha límite inicio fase nacional: 12.10.2009		(87) Publicación internacional:		
(6) Datos relativos a la presentación de la solíc.		Fecha: 27 de noviembre de 2008		
CT Fecha de presentación de la solicitud:		(27.11.2008)		
1.04.2008)		No. Publicación : WO/2008/142285		
o. de solicitud PCT/FR2008/000509				
4) Título: NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS.				
7) Resumen: La invención trata de compuestos heterocíclicos nitrogenados, su preparación y su utilización como medicamentos antibacterianos, los compuestos de fórmula general (I) en la cual R1 representa un radical (CH2)n-NH2 o (CH2)n-NHR, siendo R1 alquilo (C1-C6) y siendo n igual a 1 ó 2; R2 representa un átomo de hidrógeno; R3 y R4 forman juntos un heterociclo trogenado de carácter aromático en 5 vértices que comprenden 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno eventualmente sustituidos por uno o varios grupos R', siendo R' escogido entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno y radicales alquilo que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, en forma libre, de zwitteriones, y en forma de sales con bases y ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.				

CONTINUA AL RESPALDO ...

AL DILIGENCIAR POR FAVOR NO VARIAR EL TAMAÑO DE LA TARJETA

ESTA SE IMPRIME EN CARTULINA BLANCA



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

PATENTE DE INVENCION

PCT X MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: 07 02663 (22) Fecha de solicitud: 12 de abril de 2007 (12.04.2007)
(51) Clasificación Internacional: C07D 471/18 (2006.01), A61K 31/529 (2006.01), A61P 31/00 (2006.01), A61P 31/04 (2006.01), C07D 211/56 (2006.01), C07D 241/00 (2006.01), C07D 471/08 (2006.01)

(71) Solicitante(s): NOVEXEL

(72) Inventor(es): LAMPILAS Maxime, ROWLANDS David, KEBSI Adel, LEDOUSSAL Benoît, PIERRES Camille.

(74) Apoderado: MAURICIO PATIÑO BONNET

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

(32) Fecha

(33) País

FRANCIA

12 de abril de 2007
(12.04.2007)

07 02663

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 12.10.2009

(87) Publicación internacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha: 27 de noviembre de 2008 (27.11.2008)

Fecha de presentación de la solicitud: *Fecha (dd/mm/aa) (11.04.2008)*

No. Publicación : WO/2008/142285

No. de solicitud *PCT/FR2008/000509*

(54) Título: NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS

AL DILIGENCIAR POR FAVOR NO VARIAR EL TAMAÑO DE LA TARJETA

ESTA SE IMPRIME EN CARTULINA AMARILLA



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

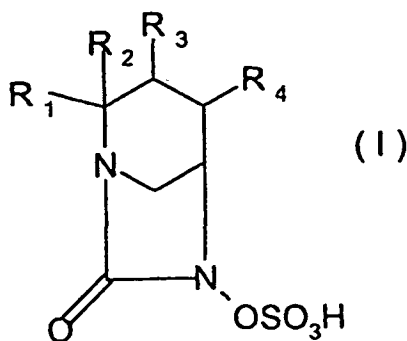
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud: 07 02663				(51) Int Cl: C07D 471/18 (2006.01), A61K 31/529 (2006.01), A61P 31/00 (2006.01), A61P 31/04 (2006.01), C07D 211/56 (2006.01), C07D 241/00 (2006.01), C07D 471/08 (2006.01)
(22) Fecha de solicitud: 12 de abril de 2007 (12.04.2007)				(71) Solicitante(s): NOVEXEL
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): LAMPILAS Maxime, ROWLANDS David, KEBSI Adel, LEDOUSSAL Benoît, PIERRES Camille.
	07 02663	12.04.2007	Francia	(74) Apoderado: MAURICIO PATIÑO BONNET
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 12.10.2009				(87) Publicación internacional: Fecha: <i>Fecha(dd/mm/aa)</i> 27 de noviembre de 2008 (27.11.2008) No. Publicación: WO 2008/142285
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT				
Fecha de presentación de la solicitud: 11.04.2008				
No. de solicitud <i>PCT/FR2008/000509</i>				
(54) Título: NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS				

Resumen - Reivindicación(es):

RESUMEN

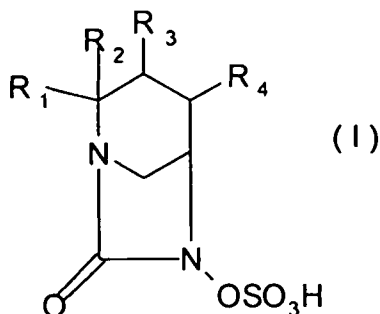
La invención trata de compuestos heterocíclicos nitrogenados, su preparación y su utilización como medicamentos antibacterianos, los compuestos de fórmula general (I)



en la cual R1 representa un radical (CH₂)_n-NH₂ o (CH₂)_n-NHR, siendo R un alquilo (C1-C6) y siendo n igual a 1 ó 2; R2 representa un átomo de hidrógeno; R3 y R4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático en 5 vértices que comprenden 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno eventualmente sustituidos por uno o varios grupos R', siendo R' escogido entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno y radicales alquilo que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, en forma libre, de zwitteriones, y en forma de sales con bases y ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES

1) Compuestos de fórmula general (I)



en la cual R_1 representa un radical $(CH_2)_n-NH_2$ o $(CH_2)_n-NHR$, siendo R un alquilo (C_1-C_6) y siendo n igual a 1 ó 2;

R_2 representa un átomo de hidrógeno;

R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo nitrogenado de carácter aromático en 5 vértices que comprenden 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno eventualmente sustituido por uno o varios grupos R' , siendo R' escogido entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno, los radicales alquilo que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono;

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

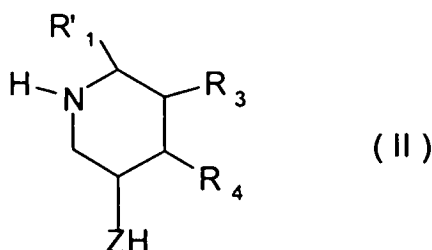
2) Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque R_3 y R_4 forman juntos un radical pirazolilo o triazolilo eventualmente sustituido.

3) Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque R_1 se escoge entre el grupo formado por los grupos $(CH_2)_n-NH_2$ y $(CH_2)_n-NHCH_3$, siendo n como se define en la reivindicación 1, el heterociclo formado por R_3 y R_4 es sustituido por un radical alquilo (C_1-C_6).

4) Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizados porque R_1 representa un radical $(CH_2)_n-NH_2$ o $(CH_2)_n-NHCH_3$, siendo n como se define en la reivindicación 1 y R_3 y R_4 forman juntos un ciclo pirazolilo sustituido por un radical alquilo (C_1-C_6).

5) *Trans* [[8-(aminometil)-4,8-dihidro-1-metil-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol[3,4-e] [1,3] diazepin-6 (5H)-ona y la *trans* [[8-(aminometil)-4,8-dihidro-6-oxo-5-(sulfooxi)-4,7-metano-7H-pirazol[3,4-e] [1,3] diazepin-6 (5H)-ona en forma libre, de zwitterión y de sales con las bases y los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

6) Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque contiene:



en la cual:

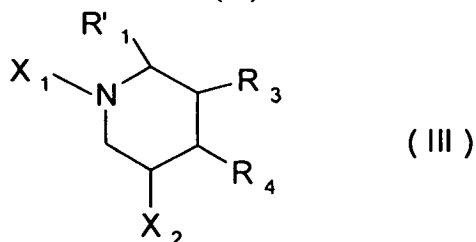
R'_1 representa un radical CN, COOH protegido, COOR o $(CH_2)_nR'_5$,

R'_5 es un radical OH protegido, CN, NH_2 o NHR protegido, CO_2H protegido, CO_2R ,

n , R , R_3 y R_4 son como se definen anteriormente, estando eventualmente presente el sustituyente aminoalquilo en el heterociclo formado por R_3 y R_4 estando entonces protegido si llega el caso,

ZH representa un grupo-NHOH protegido,

para obtener un compuesto intermediario de fórmula (III):



en la cual:

R'_1 , R_3 y R_4 tienen los mismos significados que anteriormente y X_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector y X_2 representa un grupo $Z-CO-X_3$, representando X_3 el resto del agente de carbonilación, X_2 es un grupo ZH y X_1 representa un grupo $CO-X_3$, X_3 como se define anteriormente;

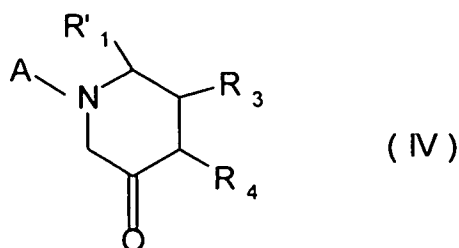
b) Una etapa durante la cual se cicla al intermediario obtenido anteriormente, en presencia de una base; y en la que:

c) Si llega el caso, la etapa a) se precede y/o la etapa b) se sigue por una o varias de las reacciones siguientes, en un orden apropiado:

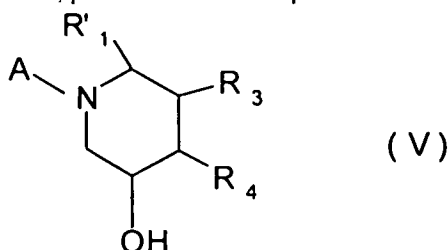
- Protección de las funciones reactivas,
- Desprotección de las funciones reactivas,
- Esterificación
- Saponificación,
- Sulfatación,
- Reducción de ésteres,
- Alquilación,
- Carbamoilación,
- Formación de un grupo azido,
- Reducción de un azido a amina,
- Salificación,
- Cambio de iones,
- Desdoblamiento o separación de diastereoisómeros.

8) Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, caracterizado porque la reacción de carbonilación se efectúa en presencia de una amina.

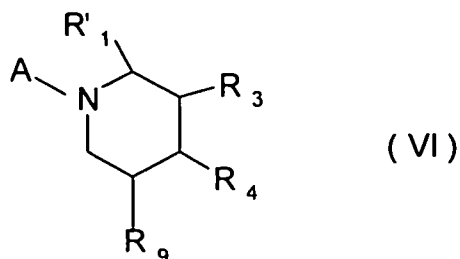
9) Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 – 8, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) se obtiene por un procedimiento según el cual se trata un compuesto de fórmula (IV):



en la cual R'_1 , R_3 y R_4 se definen como en la reivindicación 6, y A representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, por un agente reductor, para obtener un compuesto de fórmula (V):

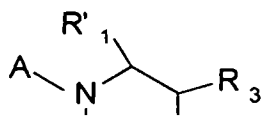


en la cual A, R'_1 , R_3 y R_4 conservan su significado antes citado, en el cual, si llega el caso, se reemplaza el grupo OH por un grupo saliente, para obtener un compuesto de fórmula (VI):

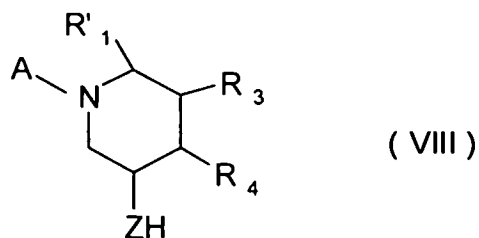


en la cual A, R'_1 , R_3 y R_4 conservan su significado antes citado y R_9 representa un grupo saliente, que se trata con un compuesto de fórmula Z_1H_2 en la cual Z_1 representa un grupo HN–OH protegido y, si llega el caso, con un agente de desprotección del átomo de nitrógeno apropiado.

10) Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 – 8, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) se obtiene por un procedimiento según el cual se trata un compuesto de fórmula (IV) como se define anteriormente, por la hidroxilamina protegida al nivel del hidroxilo, para obtener un compuesto de fórmula (VII):



en la cual A, R₁, R₃ y R₄ se definen como en la reivindicación 9, que se hace reaccionar con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula (VIII):



en la cual A, R₁, R₃, R₄, n'' y ZH se definen como anteriormente, que se trata, si llega el caso, con un agente de desprotección del átomo de nitrógeno apropiado.

- 11) En calidad de medicamento, productos tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, así como sus sales con ácidos y bases farmacéuticamente aceptables.
- 12) En calidad de medicamento, el producto definido en la reivindicación 5.
- 13) Composiciones farmacéuticas que contienen, en calidad de principio activo, por lo menos un medicamento según una de las reivindicaciones 11 ó 12

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4] ✓
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4] ✓
- ◆ Descripción de la invención [7] ✓
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4] ✓

CÓMPLETA []

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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

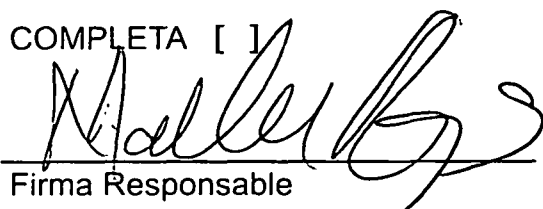
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable



Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO BONNET MAURICIO

REFERENCIA	Radicación No.	9 112458
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/000509
	Fecha inicio fase nacional	12/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12513

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

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los 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 ésta fuere persona jurídica.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

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

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal

Continúa en la página siguiente...

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

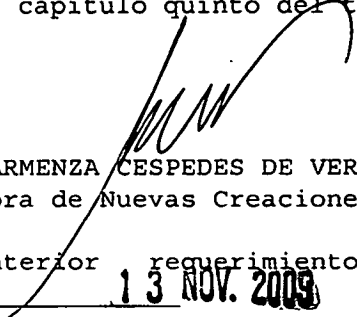
Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación No.: 9 112458

e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 13 NOV. 2009
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia