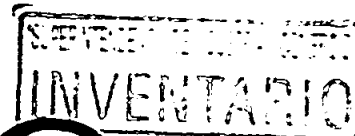




CSA125970



PGT

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

10-120821

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

NUEVOS DERIVADOS 7-SUSTITUIDOS DE 3-CARBOXI-OXADIACINO-QUINOLO
SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO ANTIBACTERIANOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

VETOQUINOL SA

DOMICILIO

MAGNY-VERNOIS. FRANCIA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. BOGOTÁ, D.C.

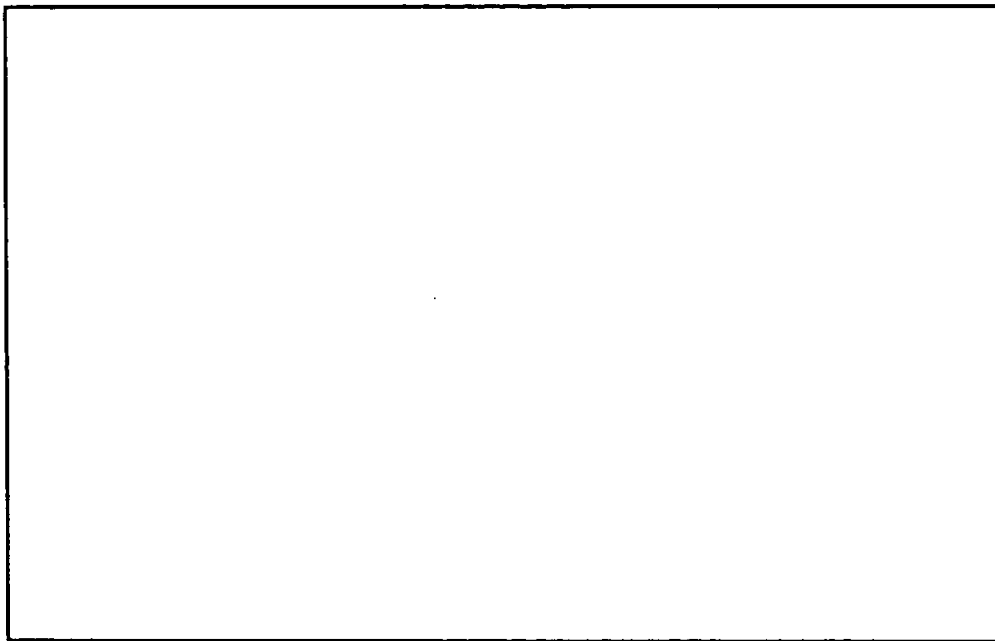
AS: 114.597		PETITORIO	
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 10-120821- -00000-0000 Fecha: 2010-09-29 17:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Fotos: 123	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE	Nombre: VETOQUINOL SA Dirección: Magny Vernois F-70200 Lure, Francia. Nacionalidad o Domicilio: Francia. Lugar de Constitución: Francia. Teléfono: Fax: E-mail		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Calle 70ª #4 – 41, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>80.410.337</u> TP <u>57492</u>
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder). _____			
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Paola CIAPETTI, Florence CHERY-MOZZICONACCI, Camille G. WERMUTH, Françoise LEBLANC, Marc SCHNEIDER, Sandrine ROPP, Christophe MORICE, Bruno GIETHLEN. Dirección: 12, Route des Romains F-67120 Altorf, FR; 26, rue Jules Rathgeber F-67100 Strasbourg, FR; G.; 3, rue de la Côte d'Azur F-67100 Strasbourg, FR; 30, Grande Rue F-70200 Moffans, FR; 42, rue de Magny F-70200 Lure, FR; 11, rue des Cigognes F-67202 Wolfisheim, FR; 20, rue Saint Nicolas F-68320 Widensolen, FR; 12, route des Romains F-67120 Altorf, FR (respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Francia.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/IB2009/000363</u> Fecha <u>26.02.2009</u> Publicación Internacional No <u>WO 2009/106967 A1</u> Fecha <u>03.09.2009</u>			
6 Título (54): <u>NUEVOS DERIVADOS 7-SUSTITUIDOS DE 3-CARBOXI-OXADIACINO-QUINOLONAS. SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO ANTIBACTERIANOS</u>			
7 Clasificación Internacional (51): <u>A61P 31/04, A61K 31/5595, C07D 498/06</u>			
8 Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐		FR	29.02.2008
		US	17.04.2008
9 Comprobante de pago No. <u>10-67.680; 10-73.118; 10-73.117; 10-75.162</u> Fecha <u>16-09-2010</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 554.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada.**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. **Fotocopia autenticada.**
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: - Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales \$ 208.000 (8 *26.000).

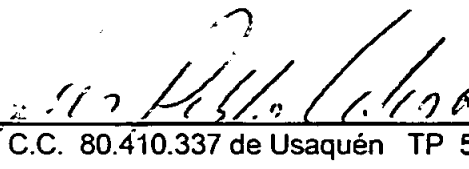
11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:


C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 67,680
FECHA : AGOSTO 18 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-120821- -00000-0000

Fecha: 2010-09-29 17:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11-PALENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Faltos. 123

8888 CONSIGNACION 8888

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
ERIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325552493	13/09/2010	35,204,600.00

8888 CONCEPTO 8888

CANT. ENTISTIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

114597

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 73,118
 FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-120821- -00000-0000

Fecha: 2010-09-29 17:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	382752296	01/09/2010	49,674,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	130,000.00
	TOTAL :	\$ 130,000.00

SDN: CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
 COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
 SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

114597

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 73,117
FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-120821- -00000-0000

Fecha: 2010-09-29 17:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

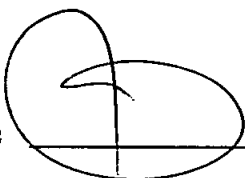
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	392752296	01/09/2010	49,674,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	52,000.00
	TOTAL :	\$ 52,000.00

SON: CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 75,162
FECHA : SEPTIEMBRE 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-120821-00000-0000

Fecha: 2010-09-29 17:13:19 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	382752285	08/09/2010	30,353,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
54		INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(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
3 septembre 2009 (03.09.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/106967 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 498/06 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/5395 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/IB2009/000363

(22) Date de dépôt international :
26 février 2009 (26.02.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0801129 29 février 2008 (29.02.2008) FR
61/045,645 17 avril 2008 (17.04.2008) US

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
VETOQUINOL SA [FR/FR]; Magny Vernois, F-70200
Lure (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
CIAPETTI, Paola [IT/FR]; 12, Route des Romains,
F-67120 Altorf (FR). CHERY-MOZZICONACCI,
Florence [FR/FR]; 26, rue Jules Rathgeber, F-67100
Strasbourg (FR). WERMUTH, Camille, G. [FR/FR]; 3,

rue de la Côte d'Azur, F-67100 Strasbourg (FR).
LEBLANC, Françoise [FR/FR]; 30, Grande Rue,
F-70200 Moflans (FR). SCHNEIDER, Marc [FR/FR];
42, rue de Magny, F-70200 Lure (FR). ROPP, Sandrine
[FR/FR]; 11, rue des Cigognes, F-67202 Wolfisheim
(FR). MORICE, Christophe [FR/FR]; 20, rue Saint
Nicolas, F-68320 Widensohlen (FR). GIETHLEN, Bruno
[FR/FR]; 12, route des Romains, F-67120 Altorf (FR).

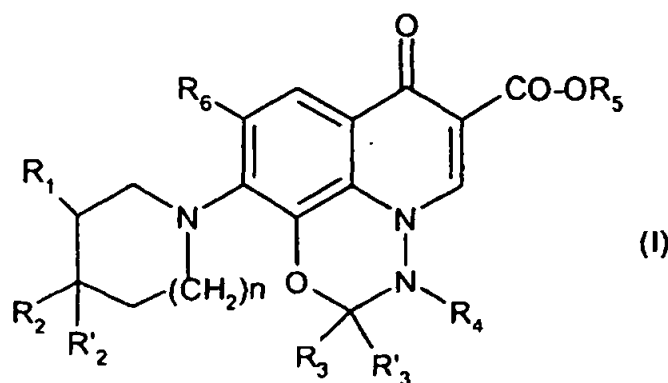
(74) Mandataires : POCHART, François et al.; Cabinet
Hirsch-Pochart & Associés, 58, Avenue Marceau,
F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, 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, LG, 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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : NOVEL 7-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 3-CARBOXY-OXADIAZINO-QUINOLONES, PREPARATION THEREOF AND USE THEREOF AS ANTI-BACTERIAL AGENTS

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES 7-SUBSTITUES DE 3-CARBOXY-OXADIAZINO-QUINOLONES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION COMME ANTI-BACTERIENS



(57) Abstract : The invention relates to compounds of the formula (I) in which: - either R₁ is H, OH, NH₂, -(CH₂)_m-NR_aR_b (m = 0, 1 or 2), R_a and R_b are H, linear, branched or cyclic (1-6c) alkyl, (3-6c) cycloalkyl - (1-6c) alkyl, R_c, S(O)₂R_c, C(O)R_c, S(O)₂R_c or C(O)R_c; or R_a and R_b form with N an R_c radical; R_c is an optionally substituted, saturated, unsaturated or aromatic cycle with 5 or 6 vertexes and containing from 1 to 4 heteroatoms selected from N, O and S; R_d is linear, branched or cyclic (1-6c) alkyl optionally substituted by 1 to 4 halogens; or R₁ is R_c or CHR_cR_d or CHR_cR_d; R_c is H, OH, NH₂, (1-6c) NHalk or (1-6c) Nalk, or (1-7c) NH-acyl or NHR_c; R₂ is H, (CH₂)_m-NR_aR_b, R_c, CHR_cR_d or CHR_cR_d, and R₂' is H; provided that R₁ and R₂ cannot be H simultaneously or that R₁ and R₂ or R₂ and R₁ cannot be one (CH₂)_m-NR_aR_b or R_c or H and the other OH, or one H and the other NH₂, or one H and the other (CH₂)_m-NR_aR_b, R_a and R_b being H or alkyl or C(O)R_c, R_d being a non-substituted alkyl or cycloalkyl; - either R₁ is such as defined above except for hydrogen and R₂ and R₂' are gem (1-6c) dialkyl or alkyl (1-6c)-oxime, or R₂ and R₂' are R_c or R_d and OH, NH₂, NHRC or NHR_c, R_c being a (1-7c) acyl; - or R₁ is Hydrogen and R₂ and R₂' are together

[Suite sur la page suivante]

6

WO 2009/106967 A1

- (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, MK, 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).
- Déclarations en vertu de la règle 4.17 :
 — relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))
 Publiée :
 — avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
 — avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(1-6c)-oxime alkyl or are one R_c and the other OH, NH₂, NHR_c or NHR_c, n is 0 or 1; R₃ and R'₃ are H or (1-6c) alkyl optionally substituted by 1 to 3 halogens or R₃ is (1-6c) alkoxy carbonyl and R'₃ is H; R₄ is methyl optionally substituted by halogen; R₅ is H, (1-6c) alkyl or (7-12c) arylalkyl; R₆ is H, Fluorine, NO₂, CF₃ or CN. The invention also relates to said compounds in their enantiomer form or mixtures thereof, as well as to their salts with acids and bases, to their preparation, and to the use thereof as anti-bacterial agents, both in human or veterinary medicine.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet les composés de formule (I) : dans laquelle - soit R₁ représente H, OH, NH₂, -(CH₂)_m-NR_aR_b (m = 0,1 ou 2), R_a et R_b représentent H, alkyle (1-6c) linéaire, ramifié ou cyclique, cycloalkyle (3-6c)- alkyle (1-6c), R_c, S(O)_nR_c, C(O)_nR_c, S(O)_nR_d ou C(O)_nR_d; ou R_a et R_b forment avec N un radical R_c; R_c représente un cycle saturé, insaturé ou aromatique à 5 ou 6 sommets, renfermant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, éventuellement substitué; R_d représente alkyle linéaire, ramifié ou cyclique (1-6c), éventuellement substitué par 1 à 4 halogènes; ou R₁ représente R_c ou CHR_cR_c ou ClIR_cR_d; R_c représente H, OH, NH₂, NHalk (1-6c) ou NaIk (1-6c), ou NH-acyl(1-7c) ou NHR_c; R₂ représente H, (CH₂)_m-NR_aR_b, R_c, CHR_cR_c ou CHR_cR_d, et R'₂ représente H; étant entendu que R₁ et R₂ ne peuvent être simultanément H ou que R₁ et R₂ ou R₂ et R'₁ ne peuvent être l'un (CH₂)_m-NR_aR_b ou R_c ou H et l'autre OH, ou l'un H et l'autre NH₂, ou l'un H et l'autre (CH₂)_m-NR_aR_b, R_c et R_b représentent H ou alkyle ou C(O) R_d, R_d étant alkyle ou cycloalkyle non substitué; - soit R₁ est tel que défini plus haut à l'exception d'hydrogène et R₂ et R'₂ représentent gem dialkyle (1-6c) ou alkyle (1-6c)-oxime, ou R₂ et R'₂ représentent R_c ou R_d et OH, NH₂, NHR_c ou NHR_c, R_f étant un acyle (1-7c); - soit R₁ représente Hydrogène et R₂ et R'₂ représentent ensemble alkyle (1-6c)-oxime ou représentent l'un R_c et l'autre OH, NH₂, NHR_c ou NHR_c, n est 0 ou 1; R₃ et R'₃ représentent H ou alkyle (1-6c) éventuellement substitué par 1 à 3 halogènes ou R₃ représente alkoxy (1-6c) carbonyle et R'₃ représente H; R₄ représente méthyle éventuellement substitué par halogène; R₅ représente H, alkyle (1-6c) ou arylalkyle (7-12c); R₆ représente H, Fluor, NO₂, CF₃ ou CN; sous forme d'énantiomères ou de mélanges, ainsi que leurs sels avec les acides et les bases; leur préparation et leur application comme anti-bactériens, tant en médecine humaine que vétérinaire.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
03 de Septiembre de 2009 (03.09.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2009/106967 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 498/06 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/5395 (2006.01)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/IB2009/000363

(22) Fecha de Presentación Internacional:
26 de Febrero de 2009 (26.02.2009)

(25) Lenguaje de entrega: Francés

(26) Lenguaje de Publicación: Francés

(30) Datos de la Prioridad:
0801129 29 de Febrero de 2008 (29.02.2008) FR
61/045,645 17 de Abril de 2008 (17.04.2008) EU

(71) Solicitante (para todos los Estados designados
menos los Estados Unidos): VETOQUINOL SA
[FR/FR]; Magny Vernois F-70200 Lure (FR).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solo para los Estados
Unidos): CIAPETTI, Paola [IT/FR]; 12, Route des
Romains F-67120 Altorf (FR). CHERY-
MOZZICONACCI, Florence [FR/FR]; 26, rue Jules
Rathgeber F-67100 Strasbourg (FR). WERMUTH,
Camille, G. [FR/FR]; 3, rue de la Côte d'Azur F-67100
Strasbourg (FR). LEBLANC, Françoise [FR/FR]; 30,
Grande Rue F-70200 Moffans (FR). SCHNEIDER,
Marc [FR/FR]; 42, rue de Magny F-70200 Lure (FR).
ROPP, Sandrine [FR/FR]; 11, rue des Cigognes F-
67202 Wolfisheim (FR). MORICE, Christophe
[FR/FR]; 20, rue Saint Nicolas F-68320 Widensohlen
(FR). GIETHLEN, Bruno [FR/FR]; 12, route des
Romains F-67120 Altorf (FR).

(74) Agente: POCHART, François; Cabinet Hirsch-Pochart
& Associes 58, Avenue Marceau F-75008 Paris (FR).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo
contrario, para todo tipo de protección nacional
disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, 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, LV, LY,
MA, MD, 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) Estados Designados (a menos que se indique lo
contrario, para todo tipo de protección regional
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

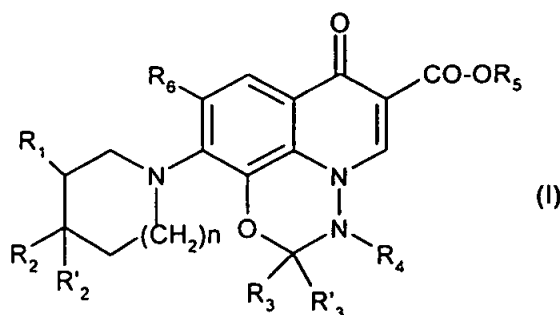
Declaraciones bajo la Regla 4.17:

— relativa a la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)).

Publicado:

— con el informe internacional de búsqueda (Art. 21(3))
— Antes de la fecha límite para modificar las reivindicaciones y
volver a publicar en el evento de recibir dichas
modificaciones (Regla 48.2(h)).

(54) Título: NUEVOS DERIVADOS 7-SUSTITUIDOS DE 3-CARBOXI-OXADIACINO-QUINOLONAS, SU PREPARACIÓN Y
SU APLICACIÓN COMO ANTIBACTERIANOS



W

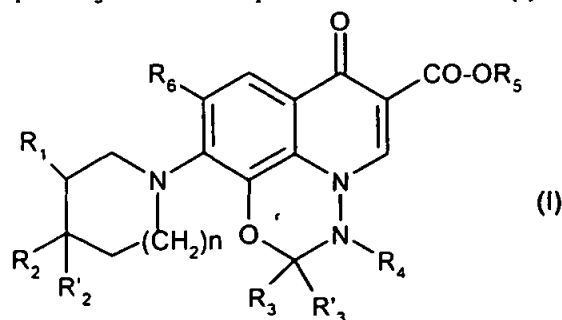
(57) Resumen: La invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (I), en la que R_1 representa H, OH, NH_2 , $-(CH_2)_m-NR_aR_b$ ($m = 0, 1$ o 2), R_a y R_b representan H, alquilo (1-6c) lineal, ramificado o cíclico, cicloalquilo (3-6c)-alquilo (1-6c), R_c , $S(O)_2R_c$, $C(O)R_c$, $S(O)_2R_d$ o $C(O)R_d$; o R_a y R_b forman con N un radical R_c ; R_c representa un anillo saturado, insaturado o aromático de 5 ó 6 vértices que incluye entre 1 y 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, eventualmente sustituido; R_d representa a un alquilo lineal, ramificado o cíclico (1-6c), eventualmente sustituido por de 1 a 4 halógenos; o R_1 representa R_c o CHR_aR_c o CHR_aR_d ; R_a representa H, OH, NH_2 , $NHAlq$ (1-6c) o $Nalq_2$ (1-6c), o NH -acilo(1-7c) o NHR_c ; R_2 representa H, $(CH_2)_m-NR_aR_b$, R_c , CHR_aR_c o CHR_aR_d , y R'_2 representa H; entendiéndose que R_1 y R_2 no pueden ser simultáneamente H o que R_1 y R_2 o R_2 y R_1 no pueden ser uno $(CH_2)_m-NR_aR_b$ o R_c o H y el otro OH, o uno H y el otro NH_2 , o uno H y el otro $(CH_2)_m-NR_aR_b$, R_a y R_b representando H o alquilo o $C(O)R_d$, R_d representando alquilo o cicloalquilo no sustituido; $-R_1$ se define como anteriormente a excepción del hidrógeno y R_2 y R'_2 representan gem dialquilo (1-6c) o alquilo (1-6c)-oxima, o R_2 y R'_2 representan R_c o R_d y OH, NH_2 , NHR_c o NHR_i , siendo R_i un acilo (1-7c); R_1 representa hidrógeno y R_2 y R'_2 representan juntos alquilo (1-6c)-oxima o representan uno R_c y el otro OH, NH_2 , NHR_c o NHR_i ; n es 0 ó 1; R_3 y R'_3 , representan H o alquilo (1-6c) eventualmente sustituido por de 1 a 3 halógenos o R_3 representa un alcoxi (1-6c) carbonilo y R'_3 representa H; R_4 representa metilo eventualmente sustituido por halógeno; R_5 representa H, alquilo (1-6c) o arilalquilo (7-12c); R_6 representa H, flúor, NO_2 , CF_3 o CN; bajo la forma de enantiómeros o de mezclas, así como de sus sales de ácidos y bases; su preparación y su aplicación como antibacterianos, tanto para medicina humana como veterinaria.

NUEVOS DERIVADOS 7-SUSTITUIDOS DE 3-CARBOXI-OXADIACINO-
QUINOLONAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN
COMO ANTIBACTERIANOS.

La invención tiene por objeto nuevos derivados 7-sustituidos de 3-carboxi-oxadiazino-quinolonas, su preparación y su aplicación como antibacterianos.

Se han descrito derivados 7-sustituidos de 3-carboxi-oxadiazino-quinolonas en numerosas patentes, solicitudes de patentes o publicaciones, pudiendo citarse por ejemplo EP 0259804, EP 0343524, EP 0688772, US 4990517, US 5480879, US 5679675, o bien J. Med. Chem 1996, 39, 3070-3088, J. Med. Chem 2002, 45, 5564-5575, o J. Med. Chem 2004, 47, 2097-2109.

La invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (I):



en la que

- R_1 representa:

H, OH, NH_2 , $-(CH_2)_m - NR_aR_b$ en donde $m = 0, 1$ o 2 ,

R_a y R_b son idénticos o diferentes y representan H, alquilo (1-6c) lineal, ramificado o cíclico, cicloalquilo (3-6c)-alquilo (1-6c);

o representan R_c , $S(O)_2R_c$, $C(O)R_c$, $S(O)_2R_d$ o $C(O)R_d$;

o R_a y R_b forman junto con el átomo de nitrógeno un radical R_c ;

R_c representa un anillo saturado, insaturado o con carácter aromático de 5 ó 6 vértices que incluye entre 1 y 4 heteroátomos entre N, O y S, eventualmente sustituido por de 1 a 3 radicales alquilo (1-6c), estando unido dicho anillo al átomo de nitrógeno de NR_aR_b , si es el caso, por un átomo de nitrógeno o de carbono;

R_d representa a un radical alquilo lineal o ramificado (1-6c) o cíclico (3-6c), eventualmente sustituido por de 1 a 4 halógenos;

o R_1 representa R_c o CHR_cR_c o CHR_cR_d ;

R_c y R_d son como se definió anteriormente, R_c representa a H, OH, NH_2 , $NHAlq$ (1-6c) o $Nalq_2$ (1-6c), o NH -acilo(1-7c) o NHR_c , siendo R_c como se definió anteriormente;

R_2 representa:

H, $(CH_2)_m - NR_aR_b$, R_c , CHR_cR_c o CHR_cR_d , R_a , R_b , R_c , R_d y R_e , siendo como se definió anteriormente;

12

y R'_2 represente H;

entendiéndose que R_1 y R_2 no pueden ser simultáneamente H o que R_1 y R_2 o R_2 y R_1 no pueden ser uno $(CH_2)_m-NR_aR_b$ o R_c o H y el otro OH, o uno H y el otro NH_2 , o uno H y el otro $(CH_2)_m-NR_aR_b$, R_a y R_b representando H o alquilo (1-6c) o $C(O)R_d$, R_d representando alquilo (1-6c) o cicloalquilo (3-6c) no sustituido;

-o R_1 tiene los valores que se definieron anteriormente a excepción del hidrógeno y R_2 y R'_2 representan gem dialquilo (1-6c) o alquilo (1-6c)-oxima, o R_2 y R'_2 representan respectivamente R_c o R_d y OH, NH_2 , NHR_c o NHR_f , siendo R_c y R_d como se definió anteriormente y siendo R_f un radical acilo (1-7c);

-o R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 y R'_2 representan juntos alquilo (1-6c)-oxima o representan uno R_c y el otro OH, NH_2 , NHR_c o NHR_f , siendo R_c y R_f como se definió anteriormente;

n es 0 ó 1;

R_3 y R'_3 , idénticos o diferentes, representan H o alquilo (1-6c) eventualmente sustituido por de 1 a 3 halógenos o R_3 representa un grupo alcoxi (1-6c) carbonilo y R'_3 representa H;

R_4 representa metilo eventualmente sustituido por de uno a tres halógenos;

R_5 representa H, alquilo (1-6c) o arilalquilo (7-12c);

R_6 representa H, flúor, NO_2 , CF_3 o CN;

bajo la forma de mezclas de enantiómeros o de enantiómeros aislados, así como de sus sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos y sus sales con las bases minerales u orgánicas.

Los compuestos de la invención presentan destacadas propiedades antibacterianas que los hacen particularmente indicados para su uso como medicamentos tanto para medicina humana como veterinaria.

En la fórmula general (I) y en la fórmula a continuación:

por radical alquilo lineal o ramificado (1-6c) se entiende cualquier radical posible y especialmente metilo, etilo, propilo o isopropilo, butilo, isobutilo o ter-butilo;

por radical alquilo cíclico (3-6c) se entiende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclo hexilo;

por radical arilalquilo se entiende preferentemente bencilo o fenetilo;

por halógeno se entiende flúor, cloro, bromo o yodo y preferentemente flúor;

por radical acilo (1-7c) se entiende cualquier radical posible y especialmente acetilo, propionilo, butirilo o benzoílo.

Cuando R_c representa a un anillo saturado, se trata por ejemplo de un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina.

Cuando R_c representa un anillo insaturado o aromático, se trata por ejemplo de un anillo pirrol, furano, tiofeno, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, imidazol, isoxazol, furazano, piridina, piracina, pirimidina o piridazina.

Cuando R_c es sustituido, lo es por uno o, si es el caso, dos radicales metilo.

13

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

Entre las sales de bases de los productos de fórmula (I), se pueden citar, entre otras, las que se forman con bases minerales como, por ejemplo, el hidróxido sódico, potásico, lítico, cálcico, magnésico o amónico o con bases orgánicas como, por ejemplo, la metilamina, la propilamina, la trimetilamina, la dietilamina, la trietilamina, la N,N-dimetiletanolamina, el tris (hidroximetil) amino metano, la etanolamina, la piridina, la piperidina, la piperazina, la picolina, la dicyclohexilamina, la morfolina, la bencilamina, la procaina, la lisina, la arginina, la histidina y la N-metilglucamina.

La invención tiene por objeto especialmente los compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, en la que R_3 y R'_3 representan H y R_4 representa metilo, así como aquellos en los que R_6 representa flúor.

La invención tiene también por objeto especialmente los compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, en la que uno de los sustituyentes R_1 y R_2 representa $(CH_2)_m-NR_aR_b$ en donde m es 0 o 1, R_c , CH_2R_c o CH_2R_d y el otro representa H.

Entre éstos, se puede citar más concretamente aquellos en que uno de los sustituyentes R_1 y R_2 representa $(CH_2)_m-NR_aR_b$, en donde m es 0 y el otro representa H y más particularmente entre estos últimos:

- aquellos en que uno de los sustituyentes R_a o R_b representa un anillo de carácter aromático de 5 ó 6 vértices que incluye entre 1 y 4 heteroátomos entre N, O y S, eventualmente sustituido por de 1 a 3 radicales alquilo (1-6c), estando unido dicho anillo al átomo de nitrógeno de NR_aR_b , si es el caso, por un átomo de nitrógeno o de carbono, y el otro representa H, y

- aquellos en que uno de los sustituyentes R_a o R_b representa un radical $C(O)R_d$ y el otro representa H.

La invención tiene aún por objeto especialmente los compuestos de fórmula (I), como se definió anteriormente, en la que uno de los sustituyentes R_1 y R_2 representa $CHReR_c$ o $CHReR_d$ y el otro representa H.

La invención tiene aún por objeto especialmente los compuestos de fórmula (I), como se definió anteriormente, en la que R_1 representa OH o NH_2 y R_2 y R'_2 representan gem dialquilo (1-6c), así como aquellos en que R_1 representa hidrógeno o $-(CH_2)_m-NR_aR_b$ y R_2 y R'_2 representan alquilo (1-6c) oxima.

Los compuestos de fórmula (I) preferidos según la invención, son aquellos en los que $n = 0$.

Entre los compuestos de la invención se pueden citar los compuestos descritos en la parte experimental, especialmente aquellos con los siguientes nombres:

ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(piracina-2-ilaminometil)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-{3-(piracina-2-ilamino)-pirrolidina-1-il}-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

5 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

10 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(R)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 9-((R,S)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidina-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

15 ácido 9-((R)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidina-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 9-[3-(amino-tiazol-2-il-metil)-pirrolidina-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

20 ácido 8-fluoro-9-{3-[(Z/E)-metoxiimino]-pirrolidina-1-il}-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 8-fluoro-9-[3-(aminometil)-4-metoxiimino-pirrolidin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

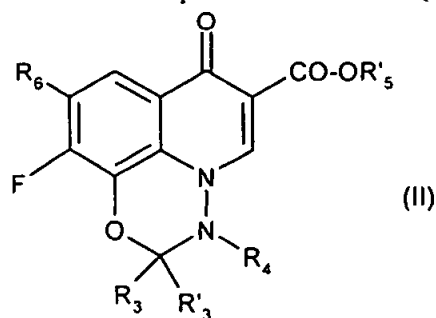
ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(R)-3-tiazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

25 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 9-((S)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

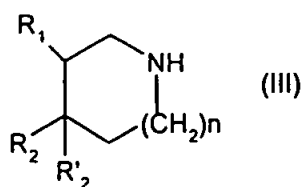
así como sus sales.

30 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante un procedimiento caracterizado por el tratamiento de un compuesto de fórmula (II)



en la que R_3 , R'_3 , R_4 y R_6 son como se definió anteriormente y R'_5 tiene los valores de R_5 antes definidos o representa otro grupo protector de la función carboxilo, por un compuesto de fórmula (III):

35



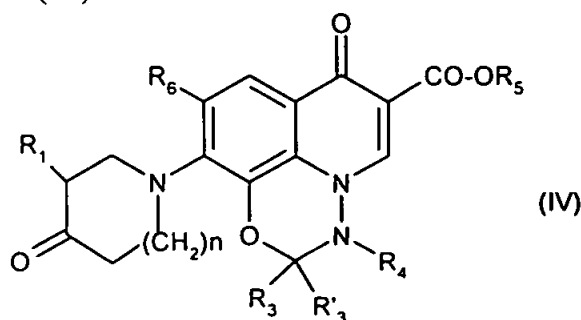
en la que R_1 , R_2 , R'_2 y n se definen como anteriormente, en presencia de una base, y después, si es el caso, se elimina el o los grupos protectores existentes.

Se procede preferentemente en un recinto sellado, en solución en piridina, a la temperatura de reflujo de ésta.

La base utilizada es preferentemente una amina terciaria, por ejemplo la trietilamina, la N-metil morfolina o incluso el DBU.

Cuando R'_2 representa un grupo protector, puede ser en concreto un alquilo (1-6c), un alquenilo (2-6c) o un arilalquilo (7-14c). Tras la eliminación final del grupo protector R'_2 , el ácido obtenido puede volver a esterificarse, si se desea, para formar un compuesto en el que R_5 es distinto del hidrógeno.

Los compuestos de la invención en los que R_2 y R'_2 representan alquilo (1-6c)-oxima pueden asimismo prepararse mediante un procedimiento caracterizado por el tratamiento de un compuesto de fórmula (IV):



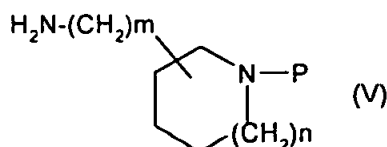
por una alcoxilamina o un sal de ésta.

Se procede por ejemplo por la acción de un cloruro de la alcoxilamina, en presencia de una base, especialmente un carbonato o bicarbonato alcalino, en solución en un alcohol o en una mezcla alcohol-tetrahidrofurano-agua.

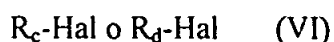
El compuesto de fórmula (IV) puede prepararse a partir del alcohol correspondiente, por ejemplo mediante una reacción de oxidación de tipo Swern, en presencia de cloruro de oxalilo, de dimetilsulfóxido y de una base, por ejemplo una amina como la trietilamina.

Ciertos compuestos de fórmula (III) son conocidos, incluso están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por expertos en la materia. Los procedimientos de preparación se incluyen más adelante, así como en la parte experimental.

El compuesto de fórmula (III), en que R_1 o R_2 representa un radical $-(CH_2)_m-NR_aR_b$ en donde R_a y/o R_b representan R_c o R_d , se puede preparar partiendo de un compuesto de fórmula (V):



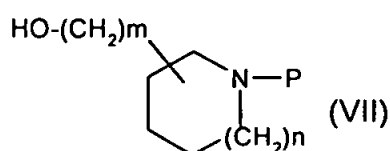
en la que P representa un grupo protector del nitrógeno cíclico y m y n son como se definió anteriormente, por la acción de un compuesto de fórmula (VI):



5 en la que R_c y R_d se definen como anteriormente y Hal representa un halógeno, en presencia de una base fuerte seguido de una desprotección del nitrógeno cíclico.

Se procede por ejemplo en presencia de un alcoholato alcalino, en solución en un solvente como el tolueno. Hal es preferentemente un cloro o un bromo.

El compuesto de fórmula (III) en la que R_1 o R_2 representa un radical
 10 $-(CH_2)_m\text{-NR}_aR_b$ en el que R_a o R_b o R_a y R_b representan R_c puede a su vez prepararse partiendo de un compuesto de fórmula (VII):



en la que m, n y P se definen como anteriormente, por la acción de un compuesto de fórmula (VIII):



en la que R_c y P se definen como anteriormente, en presencia de trifenilfosfina y de dietildiazadicarboxilato, en tetrahidrofurano, seguido de una desprotección del o de los átomos de nitrógeno.

El compuesto de fórmula (III) en la que R_1 o R_2 representa un radical
 20 $-(CH_2)_m\text{-NR}_aR_b$ en donde R_a o R_b o R_a y R_b representan $C(O)R_c$ o $C(O)R_d$, se puede preparar partiendo de un compuesto de fórmula (V) como se definió anteriormente, por la acción de un compuesto de fórmula (IX):



por reacción de acoplamiento peptídico en presencia de EDCI/HOBt en solución en un
 25 solvente como el DMF,

o por acción de un halogenuro de ácido correspondiente o de su anhídrido correspondiente, en presencia de una base, por ejemplo una amina como la trietilamina, en el seno de un solvente como el diclorometano, seguido de una desprotección del nitrógeno cíclico.

30 El compuesto de fórmula (III) en la que R_1 o R_2 representa un radical $-(CH_2)_m\text{-NR}_aR_b$ en donde R_a o R_b o R_a y R_b representan $S(O)_2R_c$ o $S(O)_2R_d$, se puede preparar partiendo de un compuesto de fórmula (V) como se definió anteriormente, por acción de un anhídrido de ácido alquilsulfónico correspondiente, en presencia de una base, por ejemplo una amina como la trietilamina, en el seno de un solvente como el diclorometano, seguido de una
 35 desprotección del nitrógeno cíclico.

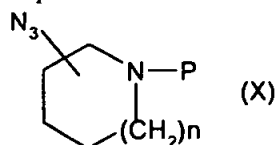
El compuesto de fórmula (III) en la que R_1 o R_2 representa un radical

$-(CH_2)_m\text{-NR}_aR_b$, en donde uno de R_a y R_b representa H y el otro representa un radical R_c de tipo 4,5-dihidro-tiazol-2-il, se puede preparar partiendo de un compuesto de fórmula (V) como se definió anteriormente,

por acción del tiocarbonilimidazol, para obtener el tiocianato correspondiente que se trata con la 2-cloroetilamina, o su clorhidrato, en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, seguido de una desprotección del nitrógeno cíclico.

El compuesto de fórmula (III) en la que R1 o R2 representa un radical $-(CH_2)_m-NR_aR_b$ en donde Ra o Rb forman juntos un radical Rc, se puede preparar bien partiendo de un compuesto de fórmula (VI) como se definió anteriormente, por acción de un compuesto H-Rc, estando H fijado a un átomo de nitrógeno del anillo Rc, en presencia de dietilazadicarboxilato y de trifenilfosfina, en el seno del THF, bien partiendo de un derivado reactivo del hidroxilo del compuesto de fórmula (VI), especialmente un mesilato, por acción de un mismo compuesto H-Rc, en presencia de hidruro de sodio en el seno del DMF, seguido de una desprotección del nitrógeno cíclico.

El compuesto de fórmula (III) en la que R1 o R2 representa un radical $-(CH_2)_m-NR_aR_b$ en donde m es igual a 0 y Ra y Rb forman juntos un radical Rc de tipo [1,2,3]-triazol-1-il puede a su vez prepararse partiendo de un compuesto de fórmula (X):



en la que P y n son como se definió anteriormente, por acción del biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dieno, seguido de una desprotección del nitrógeno cíclico.

El compuesto de fórmula (III) en la que R1 o R2 representa un radical Rc de tipo 1H-tetrazol-5-il se puede preparar a su vez partiendo de un derivado reactivo del hidroxilo del compuesto de fórmula (VII), en particular un mesilato, por acción del cianuro de tetrabutilamonio, en el seno del acetonitrilo, para obtener el derivado ciano correspondiente, que se trata con nitruro de sodio en presencia de una base, por ejemplo una amina como la trietilamina, en el seno de un solvente como el tolueno, seguido de una desprotección del nitrógeno cíclico.

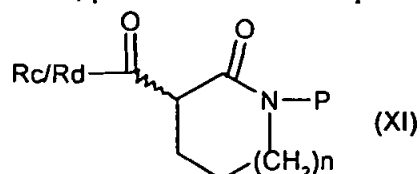
El compuesto de fórmula (III), en forma protegida si es el caso, en la que R1 representa OH o NH2 y R2 y R'2 representan gem dialquilo, se puede preparar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia y particularmente mediante el procedimiento descrito por Di Cesare et al, J Med Chem 1992, 35, (22), 4205-13.

El compuesto de fórmula (III), en forma protegida si es el caso, en la que R1 representa H y R2 y R'2 representan respectivamente Rd y OH, NH2 o NHRf, se puede preparar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia y particularmente mediante el procedimiento descrito por Britton et al, WO0644454, por Matsumoto et al, US4649144, par Giordanetto et al, WO0711284, o por Hossain et al, WO04/5295.

El compuesto de fórmula (III), en forma protegida si es el caso, en la que R1 representa H y R2 y R'2 representan respectivamente Rc y OH, se puede preparar a partir del compuesto ceto correspondiente, por acción de un compuesto Rc-Hal, en particular Rc-

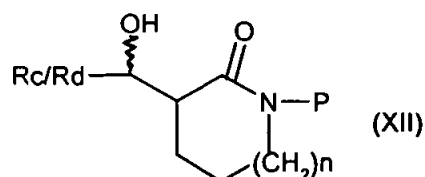
Br, en presencia de una base fuerte, especialmente el butilitio, en solución de tetrahidrofurano, seguido si es el caso de una desprotección del nitrógeno cíclico.

El compuesto de fórmula (III), en forma protegida a nivel del nitrógeno cíclico, en la que R1 representa CHReRc o CHReRd, siendo Re un OH, se puede preparar a partir del compuesto 2-ceto correspondiente, por acción de un compuesto de tipo éster, de fórmula RcCOOalq o RdCOOalq, estando Rc y Rd definidos como anteriormente, en presencia de diisopropilamidurol de litio en THF, para obtener un compuesto de fórmula (XI):



en la que Rc, Rd, n y P son como se definió anteriormente,

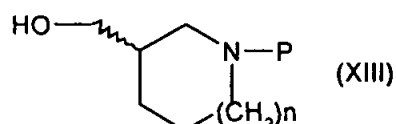
que se reduce mediante borohidrurol potásico en metanol, para obtener un compuesto de fórmula (XII):



que se reduce mediante LiAlH4 en presencia de cloruro de aluminio en THF. A continuación se desprotege el compuesto a nivel del nitrógeno cíclico.

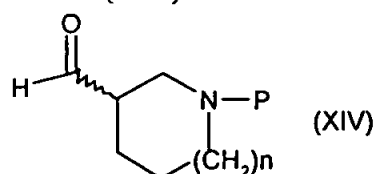
Se describe un procedimiento de este tipo en la solicitud WO2005/026154 y en la parte experimental.

El compuesto de fórmula (III), en forma protegida, en la que R1 representa CHReRc o CHReRd, siendo Re un OH, se puede preparar a su vez a partir del compuesto de fórmula (XIII):



en la que P y n son como se definió anteriormente,

por acción del cloruro de oxalilo en DMSO en presencia de una base como la trietilamina, para obtener un compuesto de fórmula (XIV):



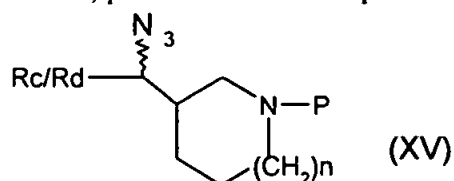
en la que P y n son como se definió anteriormente,

que se trata con un compuesto de tipo Rc-Hal o Rd-Hal, siendo Hal en particular un bromo, en presencia de una base como el butilitio.

A continuación se desprotege el compuesto.

Se describe un procedimiento de este tipo en la solicitud WO2005/026154 y más adelante en la parte experimental.

El compuesto de fórmula (III), en forma protegida en la que R1 representa CHReRc o CHReRd, siendo Re un NH2 o NHRf, se puede preparar a partir del compuesto obtenido anteriormente, cuya función OH se activa por acción del cloruro de metano sulfonilo en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, en el seno de diclorometano, y después se trata con nitruro sódico en DMF, para obtener el compuesto de fórmula (XV).



que se reduce con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón en el seno de un alcohol. El compuesto se aísla en forma protegida sobre el nitrógeno cíclico. A continuación se desprotege el compuesto.

Se describe un procedimiento de este tipo en la patente EP 1182202 y más adelante en la parte experimental.

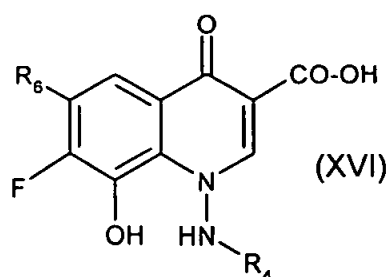
La protección del nitrógeno heterocíclico y de las aminas se realiza en particular, según el caso, bajo la forma de derivados bencilados o tritilados, bajo la forma de carbamatos, en particular de alilo, bencilo, fenilo o tertbutilo, o incluso bajo la forma de derivados sililados como los derivados tertbutilo dimetil, trimetil, trifenil o incluso difenil tertbutil-sililo.

La desprotección se realiza, según la naturaleza del grupo protector, mediante sodio o litio en amoníaco líquido, por hidrogenolisis o con la ayuda de complejos solubles del paladio 0, por acción de un ácido, o por acción del fluoruro de tetrabutilamonio o de bases fuertes como el hidruro de sodio o el tert-butolato de potasio.

Estas reacciones son bien conocidas por los expertos en la materia. Se aportan ejemplos de ellas a continuación en la parte experimental.

El compuesto de fórmula (II) es conocido de manera general y puede prepararse mediante los procedimientos descritos en la patente US 4 801 584.

El compuesto de fórmula (II) en la que R3 y/o R'3 representa(n) un radical alquilo eventualmente sustituido por de 1 a 3 halógenos, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (II) en la que R3 y R'3 representan un hidrógeno, que se trata con una base alcalina acuosa en caliente y después se neutraliza, para obtener un compuesto de fórmula (XVI):



10

en la que R₄, R'₅ y R₆ se definen como antes, y que se trata en dioxano en ebullición con un compuesto de fórmula (XVII)



en la que R₃ y R'₃ se definen como antes.

El compuesto de fórmula (II) en la que R₄ representa un radical metilo sustituido por de 1 a 3 halógenos se puede preparar según un procedimiento del tipo descrito en la patente US 4 801 584.

10 Como se indicó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) se pueden presentar bajo la forma de enantiómeros o de mezclas de enantiómeros esencialmente a la altura del anillo en posición 9. La obtención de compuestos de fórmula (I) se efectúa sin racemización y por consiguiente la obtención de enantiómeros es posible empleando el enantiómero correspondiente del compuesto de fórmula (III) o (IV).

15 Los compuestos según la invención presentan destacadas propiedades antibacterianas que se manifiestan con respecto a un amplio espectro de bacterias Gram (-) y también Gram (+).

Este equilibrio de actividad antibacteriana les distingue de los compuestos cercanos del arte anterior, por ejemplo la marbofloxacina, o incluso el ofloxacino, y los hace particularmente indicados para su uso como medicamentos en humanos, pero también para su uso en medicina veterinaria para la que existe una necesidad de compuestos especialmente activos frente a estas bacterias.

20 De este modo, los compuestos son especialmente activos frente a las bacterias Gram (+) como *Streptococcus uberis* o *Staphylococcus aureus*, pero también frente a *Mycoplasma bovis* o *bovirhinis*, *Clostridium perfringens* o *Enterococcus faecalis*, siendo a su vez destacadamente activos frente a las bacterias Gram (-) como *Mannheimia haemolytica*, *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa*.

30 Estas propiedades hacen que dichos productos sean aptos, así como sus sales de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamentos en el tratamiento de afecciones por gérmenes sensibles y particularmente en el tratamiento de estafilococias, tales como las septicemias por estafilococos, estafilococias malignas de la cara o cutáneas, piodermitis, heridas sépticas o supurantes, ántrax, flemones, erisipelas, estafilococias agudas primitivas o posgripales, bronconeumonías y supuraciones pulmonares.

35 Estos productos también se pueden utilizar como medicamentos en el tratamiento de colibacilosis e infecciones asociadas, en las infecciones por *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* o incluso *Salmonella* y en otras afecciones provocadas por bacterias Gram (-).

40 Por tanto, la presente invención tiene también por objeto, como medicamentos y en particular medicamentos antibióticos, los productos de fórmula (I) como los definidos anteriormente así como sus sales de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables.

21

Más concretamente, la invención tiene por objeto, como medicamentos, los productos de fórmula (I) preferidos citados anteriormente, entre ellos especialmente los compuestos con los nombres siguientes:

- ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(piracina-2-ilaminometil)-pirrolidina-1-il]-
 5 2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-{3-(piracina-2-ilamino)-pirrolidina-1-il}-
 2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-pirrolidina-
 1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 10 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-
 dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-
 1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(R)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-
 15 1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 9-((R,S)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidina-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-
 2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 9-((R)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidina-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-
 2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 20 ácido 9-[3-(amino-tiazol-2-il-metil)-pirrolidina-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-
 2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-9-{3-[(Z/E)-metoxiimino]-pirrolidina-1-il}-3-metil-6-oxo-
 2,3-dihidro-6-H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-9-[3-(aminometil)-4-metoxiimino-pirrolidina-1-il]-3-metil-
 25 6-oxo-2,3-dihidro-6-H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(R)-3-tiazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-2,3-
 dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidin-
 1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico y
 30 ácido 9-((S)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-
 dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 así como sus sales.

La invención también tiene por objeto los compuestos farmacéuticos que incluyen como principio activo al menos uno de los medicamentos según la invención tal y como se
 35 definieron anteriormente.

Estos compuestos se pueden administrar por vía oral, rectal, parenteral especialmente intramuscular, por vía respiratoria o por vía local en aplicación tópica sobre piel y mucosas.

Los compuestos según la invención pueden ser sólidos o líquidos y pueden presentarse bajo formas las farmacéuticas de uso corriente en medicina humana, como por
 40 ejemplo, comprimidos simples o en grageas, cápsulas, granulados, supositorios, preparados inyectables, pomadas, cremas y geles; estas formas se preparan según los métodos

habituales. El o los principios activos se pueden incorporar a excipientes de uso habitual en estos compuestos farmacéuticos, tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes tensoactivos, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

Estos compuestos pueden presentarse especialmente en forma de polvo para su disolución extemporánea en un vehículo adecuado, como por ejemplo, agua estéril apirógena.

La dosis administrada varía según la afección que se trate, el individuo afectado, la vía de administración y el producto considerado. Por ejemplo, puede estar comprendida entre 0,25 g y 10 g al día, por vía oral en humanos, para el producto descrito en el ejemplo 1, o también entre 0,25 g y 10 g al día por vía intramuscular o intravenosa.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

En los ejemplos a continuación y, si es el caso, en la descripción anterior, el significado de las abreviaturas de los nombres químicos es:

EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida,
HOBt: 1-hidroxibenzotriazol,
DBU: 1,8-diaza-biciclo-[5,4,0]-undec-7-eno,
UBE 4: ácido 8,9-difluoro-3-metil-6-oxo-2,3,3a,6-tetrahidronafto-
[1,8-de][1,3]oxazino-5-carboxílico,
ACN: acetonitrilo,
THF: tetrahidrofurano,
DMF: dimetilformamida,
LiHMDS: litio-hexametildisililazida,
DMAP: dimetilaminopiridina,
TFA: ácido trifluoroacético,
Boc: tert-butoxicarbonil,
CBz: Benciloxycarbonil
MS: Espectro de masas,
ESI⁺: Electrospray ionización positiva.
RMN: Los espectros se determinan en espectrómetros de tipo 300 ó 400 MHz, los espectros del protón y del carbono se registran respectivamente a 300 y 75 MHz o 400 y 100 MHz, en solución en CDCl₃, o DMSO-d₆ o MeOH-d₄. Los valores resultantes se expresan en δ (ppm) y representan los s, d, t, quad, dd y m. La constante J_{AB} se expresa en Hz.

Las reacciones se efectúan, salvo indicación contraria, en gas inerte y seco y a temperatura ambiente.

Le « procedimiento general A » (acoplamiento) consiste en hacer reaccionar en un tubo sellado el producto « UBE 4 » (1,0 equivalente) y el derivado aminado en suspensión en piridina (0,2M) durante una noche a 120°C con agitación. El solvente se evapora y se

23

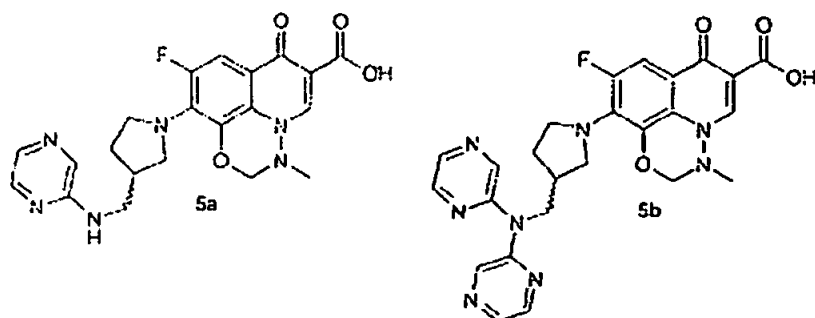
añaden tolueno y/o metanol. Después de concentrarse en seco, el producto bruto se tritura en metanol, se centrifuga y luego se seca.

5 Le « procedimiento general B » (Boc desprotección) consiste en añadir un gran exceso de TFA a una solución en diclorometano a 0°C de derivado amino protegido (N-Boc). La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y a continuación se realiza una cromatografía en gel de sílice. La solución se concentra en seco y se añaden tolueno y/o metanol. El producto bruto se obtiene bajo la forma de un trifluoroacetato.

10 El « procedimiento general C » (acoplamiento peptídico) consiste en añadir de 1,2 a 2,0 equivalentes de EDCI y de 1,2 a 2,0 equivalentes de HOBt o de DMAP y de 1,2 a 2,0 equivalentes de ácido heteroaril carboxílico, a 0°C, a una solución de 0,2 a 0,6M en DMF de derivado amino (piperidina) protegido N-Boc o N-CBz. La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente de 16 a 18 horas y después se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. A continuación la solución se seca y se concentra en seco a presión reducida y después se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo
15 con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo.

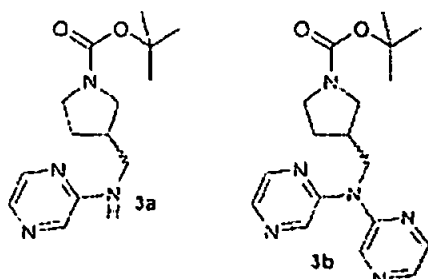
21

Ejemplo 1: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(piracina-2-ilaminometil)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (5a)



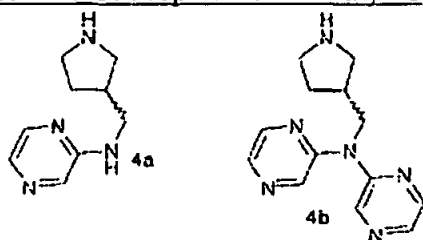
Estadio A: Preparación de 3a y 3b

5



En un tubo sellado, se desgasifican 40 ml de tolueno seco con argón durante 15 minutos, se añade acetato de paladio (165 mg, 0,24 mmol, 0,04 eq.) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (152 mg, 0,24 mmol, 0,04 eq.) y se desgasifica la mezcla con argón durante 10 minutos. Se añaden 700 mg de 2-cloropiracina (6,11 mmol, 1,0 eq.), 1,5 g de 3-aminometilpirrolidina-1-ácido carboxílico tert-butil éster 1 (7,33 mmol, 1,2 eq.) y 822 mg de tert-butilato de sodio (8,55 mmol, 1,4 eq.) y se agita la mezcla a 70 °C durante una noche. Se concentra la mezcla de reacción y se purifica el producto bruto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:1 a 0:1) y se obtiene 900 mg de 3a y 3b (2:1, 38 %).

Estadio B: Preparación de 4a y 4b



Se disuelve una mezcla de 900 mg obtenida de 3a y 3b en 25 ml de diclorometano y se añaden 3 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida y se coevapora con tolueno y metanol. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-NH₃ 7N metanol (gradiente de 5 % a 100 % de NH₃ 7N metanol), 4a y 4b se separan durante la cromatografía para obtener 4a y 4b cuantificables bajo la forma de aceite incoloro.

4a: MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 179,21 [C₉H₁₄N₄+H]⁺ (m/z)
4b: MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 257,14 [C₁₃H₁₆N₆+H]⁺ (m/z)

Estadio C = Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(piracina-2-ilaminometil)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

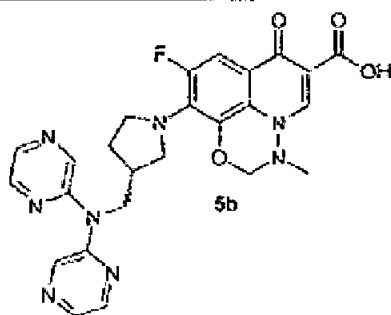
En un tubo sellado, se introducen en suspensión 200 mg de ácido 8,9-difluoro-3-metil-6-oxo-2,3,3a,6-tetrahidronafto[1,8-de][1,3]oxazina-5-carboxílico "UBE-4" (0,71 mmol, 1,0 eq.) y 447 mg del producto 4a obtenido en el estadio D (2,51 mmol, 3,53 eq.) en 3 ml de piridina y 1 ml de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a 120 °C durante 16 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y el precipitado se filtra. El producto obtenido se tritura en diclorometano y metanol, y a continuación se evapora el solvente utilizado. El residuo se recoge en etanol, se somete a reflujo, se filtra y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (275 mg, 74 %).

HPLC (gradiente de 20 % a 80 % ACN en H₂O): > 95 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 441,2 [C₂₁H₂₁FN₆O₄+H]⁺ (m/z)

F = 238-240°C

Ejemplo 2: Ácido 9-(3-[di-piracina-2-il-amino)-metil] pirrolidina-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (5b)



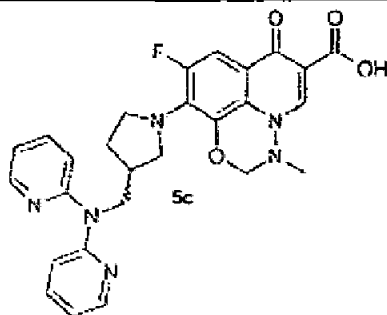
El compuesto 5b se obtiene a partir de 180 mg (1,0 eq.) de "UBE-4" y 330 mg del compuesto 4b obtenido en el ejemplo 1 (1,29 mmol, 2,02 eq.) siguiendo el procedimiento indicado para la preparación de 5a. La mezcla se evapora y luego se coevapora con tolueno, el producto se recoge en etanol, la mezcla se somete a reflujo y después se filtra para obtener el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (145 mg, 43 %).

HPLC (gradiente de 20 % a 80 % ACN en H₂O): > 95 %

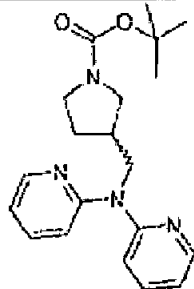
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 519,0 [C₂₅H₂₃FN₈O₄+H]⁺ (m/z)

F = 213-215°C

Ejemplo 3: Ácido 9-{3-[(di-piridina-2-il-amino)-metil]pirrolidina-1-il}-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (5c)

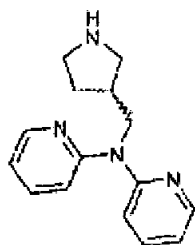


Estadio A: Preparación de 3c



Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 3b pero sustituyendo la 2-cloropiracina por la 2-cloropiridina (4,4 mmol), se obtiene el producto esperado que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:1 a 2:8) y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un aceite incoloro (0,5 g, 32 %).

Estadio B: Preparación de 4c



Se disuelven 1,4 g (3,9 mmol) del producto 3c en 40 ml de diclorometano y se añaden 10 ml de HCl 4N en dioxano. La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 5 % a 20 % de NH₃ 7N en metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite incoloro (0,7 g, 70 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 255,15 [C₁₅H₁₈N₄+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 9-{3-[(di-piridina-2-il-amino)-metil]pirrolidina-1-il}-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

El compuesto 5c se obtiene a partir de 259 mg (0,92 mmol, 1,0 eq.) de "UBE-4" y 700 mg del producto 4c (2,76 mmol, 3,0 eq.) en 5 ml de piridina y 0,2 ml (1,84 mmol, 2,0 eq.) de N-metilmorfolina; siguiendo el mismo procedimiento que para 5b. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se tritura en agua y el precipitado obtenido se filtra. El sólido filtrado se tritura en etanol y después se filtra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (95/5) y se obtiene el compuesto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (249 mg, 52 %).

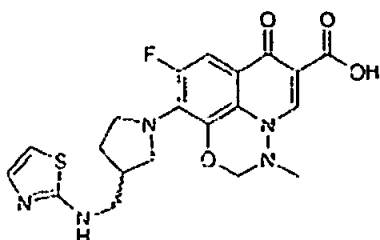
HPLC (gradiente de 5 % a 80 % ACN en H₂O): > 99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 517,14 [C₂₇H₂₅FN₆O₄+H]⁺ (m/z)

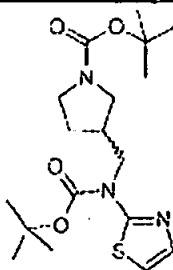
F = 199°C

2X

Ejemplo 4: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(tiazol-2-ilaminometil)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (10a)

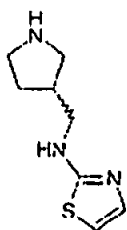


Estadio A: Preparación de 8a



A una solución a 0°C de ácido 3-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster 6 (1,5 g, 7,19 mmol, 2,2 eq.) en 25 ml de THF anhidro, se añaden 2,4 g (8,88 mmol, 1,5 eq.) de trifenilfosfina. Después de disolverse, se añaden gota a gota 4 ml de una solución de dietilazodicarboxilato en tolueno (8,98 mmol, 1,5 eq.), y después 1,2 g de ácido tiazol-2-il-carbámico, tert-butil éster 7a (5,99 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se evapora la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (9:1 a 8:2) y se obtiene 8a bajo la forma de una goma incolora (1,95 g, 85 %).

Estadio B: Preparación de 9a



Se disuelven 1,95 g de 8a (5,08 mmol, 1,0 eq.) en 10 ml de acetato de etilo y se añaden 10 ml de HCl 4N en dioxano. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se concentra a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 5 % a 10 % de metanol) y después en la mezcla diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 4 % a 70 % de NH₃ 7N en metanol). El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite incoloro (915 mg, 95 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 184,23 [C₈H₁₃N₃S+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(tiazol-2-ilaminometil)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

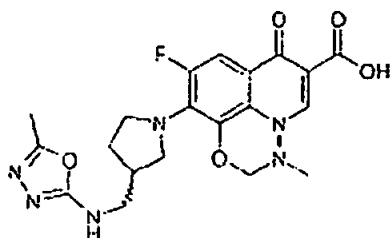
Se procede como se indicó para la preparación de 5a y se obtiene el compuesto esperado 10a a partir de 450 mg de "UBE-4" (1,59 mmol, 1,0 eq.) y 915 mg (5,0 mmol, 3,1 eq.) de 9a y se obtiene el compuesto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (421 mg, 60 %). Se obtiene una muestra analítica mediante purificación en sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 2,5 % a 5 % de metanol).

HPLC (gradiente de 5 % a 80 % ACN en H₂O): > 95 %

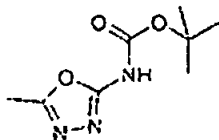
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 446,1 [C₂₀H₂₀FN₅O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 268-270°C

10 Ejemplo 5: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-{3-([5-metil-[1.3.4]oxadiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidina-1-il}-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (10b)

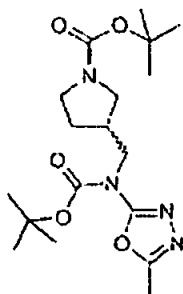


Estadio A: Preparación de 7b



15 Se disuelven 500 ml de 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina (500 mg, 5,04 mmol, 1,0 eq.) en 5 ml de piridina anhidra y se añaden 1,1 g de dicarbonato de di-tert-butilo (5,04 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agita a 70°C durante 16 horas. Se evapora el medio de reacción y luego se coevapora con tolueno. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (9:1 a 0:1) y se obtiene el producto 7b esperado bajo la forma de un sólido blanco (513 mg, 51 %).

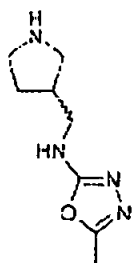
Estadio B: Preparación de 8b



25 El compuesto 8b se obtiene siguiendo el procedimiento descrito en la preparación de 8a, sustituyendo el producto 7a por el producto 7b. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (9:1 a 1:1) y se obtiene el producto 8b bajo la forma de un aceite espeso (1,7 g).

Estadio C: Preparación de 9b

24



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4a-4b sustituyendo el producto 3a-3b por 8b. El compuesto se obtiene bajo la forma de un aceite incoloro. (180 mg, 21 %).

5 MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 183,27 [C₈H₁₄N₄+H]⁺ (m/z)

3P

Estadio D: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-{3-([5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-metil}-pirrolidina-1-il}-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

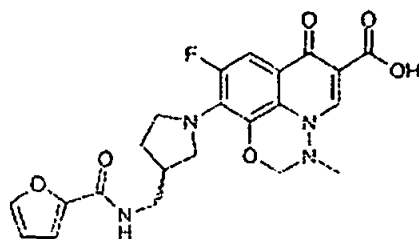
Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 5b y se obtiene el producto 10b a partir de 140 mg de "UBE-4" (0,49 mmol, 1,0 eq.) y de 9b (180 mg, 0,98 mmol, 2,0 eq.). Se obtiene una muestra analítica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 2,5 % a 5 % de metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (76 mg, 34 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 80 % ACN en H₂O): > 95 %

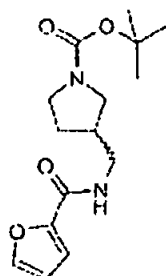
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 446,9 [C₂₀H₂₁FN₆O₅+H]⁺ (m/z)

F = 240°C

Ejemplo 6: Ácido 8-fluoro-9-(3-{[(furan-2-carbonil)-amino]-metil}-pirrolidina-1-il)-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (13)

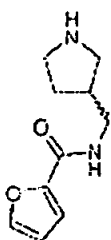


Estadio A: Preparación de 11



A una solución a 0°C de 1,1 g de ácido furan-2-carboxílico (9,81 mmol, 1,3 eq.) en 20 ml de DMF, se añaden 1,88 g de EDCI (9,81 mmol, 1,3 eq.) y 1,32 g (9,81 mmol, 1,3 eq.) de HOBT. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos y se añaden 1,1 g (9,89 mmol, 1,0 eq.) de ácido 3-amino-metil-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster. El medio de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluye a continuación con acetato de etilo, se lava con agua y después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos aislados se secan y el solvente se evapora a presión reducida. Se obtiene el producto esperado bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (8:2 a 1:1) y se obtiene el producto 11 esperado bajo la forma de una goma incolora (1,8 g, 81 %).

Estadio B: Preparación de 12



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación 4a-4b sustituyendo el producto 3a-3b por el producto 11; el producto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite incoloro (1,0 g, 85 %).

5 MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 195,19 [C₁₀H₁₄N₂O₂+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-9-(3-[[furan-2-carbonil]-amino]metil}-pirrolidina-1-il}-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

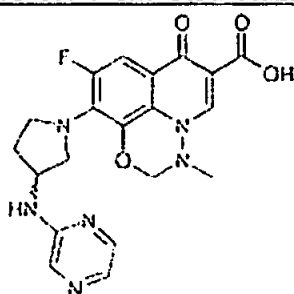
Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 5a y se obtiene el producto 13 a partir de 520 mg de "UBE-4" (1,84 mmol, 1,0 eq.) y de 1,0 g del producto 12 (5,55 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se evapora y luego se coevapora con tolueno, se tritura en metanol, se somete a reflujo y después se filtra. El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (645 mg, 78 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 80 % ACN en H₂O): > 99 %

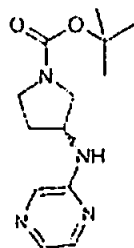
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 457,1 [C₂₂H₂₁N₄O₆+ H]⁺ (m/z)

15 F = 278-280°C

Ejemplo 7: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-{3-(piracina-2-ilamino)-pirrolidina-1-il}-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (17)



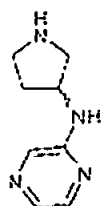
Estadio A: Preparación de 15



20

Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 3a-3b sustituyendo el ácido 3-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster por el ácido 3-amino-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster 14. El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite incoloro (800 mg, 69 %).

25 Estadio B: Preparación de 16



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4c sustituyendo el producto 3c por el producto 15 y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 5 % a 20 % de NH₃ 7N en metanol) y se obtiene el compuesto esperado bajo la forma de un aceite incoloro (500 mg, 100 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 165,18 [C₈H₁₂N₄+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-{3-(piracina-2-ilamino)-pirrolidina-1-il}-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

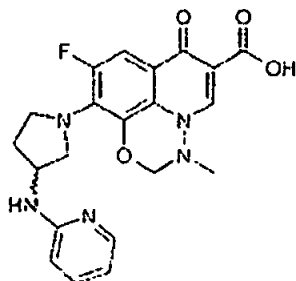
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5c sustituyendo el producto 4c por el producto 16 (500 mg, 3,05 mmol, 3,0 eq.), se obtiene el compuesto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (175 mg, 41 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 80 % ACN en H₂O): > 99 %

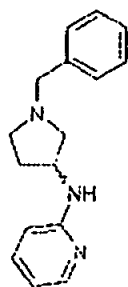
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 427,15 [C₂₀H₁₉FN₆O₄+H]⁺ (m/z)

F = 269°C (descomposición)

Ejemplo 8: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-{3-(piracina-2-ilamino)-pirrolidina-1-il}-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (22)



Estadio A: Preparación de 20

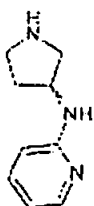


Se añaden 23 ml (22,57 mmol, 2,0 eq.) de LiHMDS 1M en THF a una solución a -78°C de 1,0 ml de 2-fluoropiridina (11,29 mmol, 1,0 eq.) y 2,0 g (11,29 mmol, 1,0 eq.) de 1-bencil-pirrolidina-3-ilamina en 5 ml de THF anhidro. El medio de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 90 °C durante la noche. El medio de reacción se diluye con agua y se extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se seca y a continuación se concentra in vacuo a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice

eluyendo con acetato de etilo y se obtiene el producto esperado bajo la forma de una goma incolora (2,08 g, 72 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 254,06 [C₁₆H₁₉N₃+H]⁺ (m/z)

Estadio B = Preparación de 21



A una solución de 2,08 g del producto 20 (8,22 mmol) en 25 ml de metanol, se añaden 2 gotas de ácido trifluoroacético y 500 mg de paladio sobre carbón. El medio de reacción se somete a hidrogenación a presión atmosférica y a 40 °C durante 36 horas. El medio de reacción se filtra a continuación y se concentra en seco a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 5 % a 10 % de metanol) y después en la mezcla diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 10 a 20 % de NH₃ 7N en metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite naranja (1,3 g, 97 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 164,16 [C₉H₁₃N₃+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-{3-(piracina-2-ilamino)-pirrolidina-1-il}-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

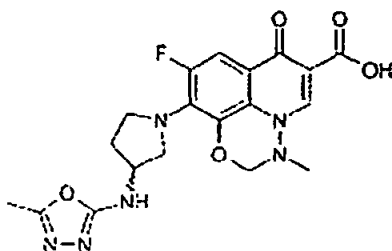
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5a, sustituyendo el producto 4a por el producto 21 (1,3 g, 7,96 mmol, 3,2 eq.). El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (900 mg, 85 %).

HPLC (gradiente de 20 % a 80 % ACN en H₂O): > 99 %

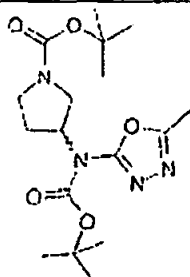
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 426,1 [C₂₁H₂₀FN₅O₄+H]⁺ (m/z)

F = 278-280°C

Ejemplo 9: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-[3-([5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (24d)

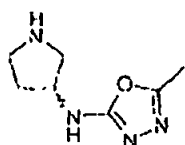


Estadio A: Preparación de 24b



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 8b sustituyendo el producto 6 por el ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (1,1 g, 5,87 mmol). El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (9:1 a 1:1) y se obtiene el producto 24b esperado bajo la forma de un aceite espeso (2,5 g).

Estadio B: Preparación de 24c



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4a-4b sustituyendo el producto 3a-3b por el producto 24b. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite incoloro (200 mg, 20 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 169,24 $[C_7H_{12}N_4O+H]^+$ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

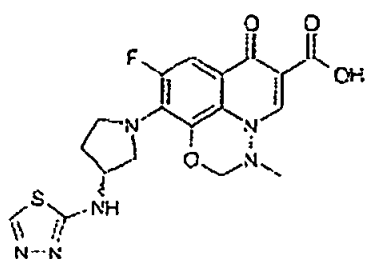
Se utiliza el procedimiento para la preparación de 10b, sustituyendo el producto 9b por el producto 24c (200 mg, 1,19 mmol, 2,0 eq.). El precipitado se filtra y se lava con agua y después con éter etílico para dar el compuesto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (62 mg, 25 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H_2O): > 95 %

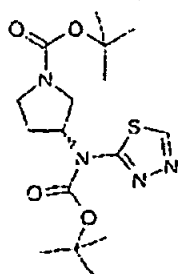
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 431,2 $[C_{19}H_{19}FN_6O_5+H]^+$ (m/z)

F = 285°C

Ejemplo 10: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (25d)



Estadio A: Preparación de 25b

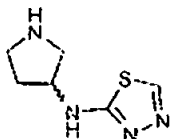


Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 8a, sustituyendo el producto 6 por el ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (1,88 g, 10,0 mmol, 1,0 eq.) y el producto 7a por el ácido [1,3,4]tiadiazol-2-il carbámico, tert-

/ 3)

butil éster (1,62 g, 8,06 moles, 0,8 eq.). El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (9:1 a 8:2) y se obtiene el producto 25b bajo la forma de un aceite espeso (1,63 g, 54 %).

5 Estadio B: Preparación de 25c



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4a-4b sustituyendo el producto 3a-3b por el producto 25b (2,7 g, 7,29 mmol). El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 5 % a 10 % de metanol) y después con diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 10 % a 40 % de NH₃ 7N en metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite incoloro (961 mg, 76 %).

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

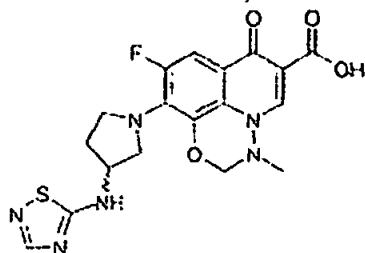
15 Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 5a, sustituyendo el producto 4a por el producto 25c (950 mg, 5,59 mmol, 3,0 eq.). El precipitado se filtra y se lava con agua. El residuo se tritura en metanol caliente y después de su filtración da el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (688 mg, 73 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 90 %

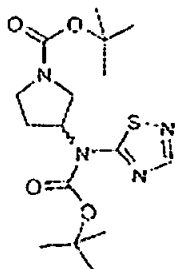
20 MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 433,1 [C₁₈H₁₇FN₆O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 320°C (descomposición)

Ejemplo 11: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (26d)



25 Estadio A: Preparación de 26b

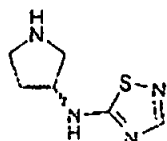


Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 8a, sustituyendo el producto 6 por el ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (1,2 g, 6,41 mmol, 1,0 eq.) y el producto 7a por el ácido [1,2,4]tiadiazol-5-il carbámico, tert-butil éster (1,03 g, 5,13 mmol, 0,8 eq.). El producto bruto esperado se purifica mediante cromatografía en gel de

46

silíce eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (9:1 a 8:2) para obtener el producto 26b bajo la forma de un aceite espeso (2,03 g, 85 %).

Estadio B: Preparación de 26c



- 5 Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4a-4b sustituyendo el producto 3a-3b por el producto 26b (2,0 g, 5,40 mmol). El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 5 % a 20 % de metanol) y después con la mezcla diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 5 % a 40 % de NH₃ 7N en metanol). El producto esperado se obtiene bajo la
- 10 forma de un aceite incoloro (1,0 g, cuantitativo).

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

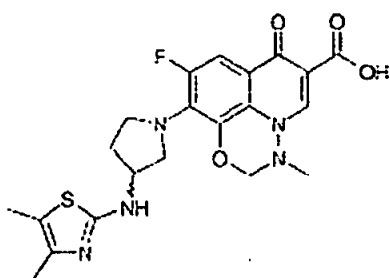
- Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 25d, sustituyendo el producto 25c por el producto 26c (1,0 g, 5,98 mmol, 2,5 eq.). El residuo se tritura en metanol caliente y después se filtra. El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un
- 15 sólido amarillo (614 mg, 61 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 95 %

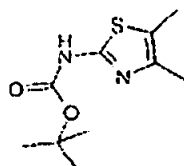
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 433,2 [C₁₈H₁₇FN₆O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 285°C (descomposición)

- 20 Ejemplo 12: Acide 9-[3-(4,5-diméthyl-thiazol-2-ilamino)-pirrolidine-1-il]-8-fluoro-3-méthyl-6-oxo-2,3-dihydro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-phénalène-5-carboxylique (27d)

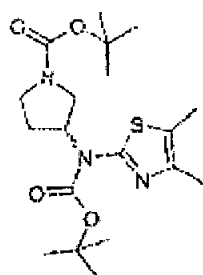


Estadio A: Preparación 27a



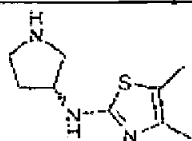
- 25 Empleado el procedimiento utilizado para la preparación del producto de 7a sustituyendo el 2-aminotiazol por el 2-amino-4,5-dimetiltiazol bajo la forma de clorhidrato (2,5 g, 15,2 mmol, 1,0 eq.) se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido blanco (1,07 g, 31 %).

Estadio B: Preparación de 27b



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación del producto 8a, sustituyendo el compuesto 6 por el ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (1,1 g, 5,83 mmol, 1,0 eq.) y el compuesto 7a por el compuesto 27a. El producto bruto se obtiene mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 8:2) y se obtiene el producto esperado 27b bajo la forma de un aceite incoloro (1,45 g, 78 %).

Estadio C: Preparación de 27c



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4c, sustituyendo el producto 3c por 27b (1,45 g, 3,65 mmol) con 15 ml de ácido clorhídrico 4N en dioxano. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 5 % a 20 % de NH₃ 7N en metanol). El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite incoloro (940 mg, 100 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 198,21 [C₉H₁₅N₃S+H]⁺ (m/z)

Estadio D: Ácido 9-{3-(4,5-dimetil-tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il}-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (27d)

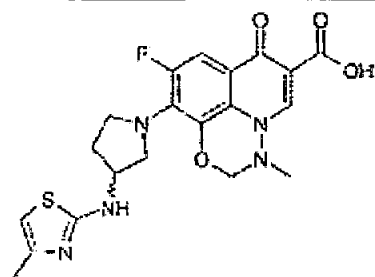
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5c sustituyendo 4c por 27c (940 mg, 4,76 mmol, 4,0 eq.). El medio de reacción se evapora a presión reducida. El residuo se tritura en agua y se filtra. El sólido resultante se tritura en metanol, después se filtra, a continuación en diclorometano y a continuación de nuevo en metanol y se obtiene un sólido amarillo (143 mg, 26 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 95 %

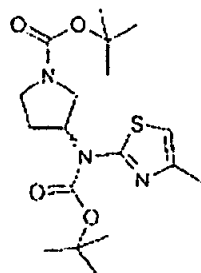
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 460,4 [C₂₁H₂₂FN₅O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 266°C (descomposición)

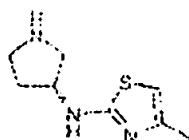
Ejemplo 13: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-[3-(4-metil-tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (28d)



26

Estadio A: Preparación de 28b

Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 8a, sustituyendo el compuesto 6 por el ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (1,1 g, 5,83 mmol, 1,0 eq.) y el producto 7a por el ácido 4-metil-tiazol-2-il carbámico, tert-butil éster (1,0 g, 4,67 mmol, 0,8 eq.). El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 8:2) y se obtiene el producto esperado 28b bajo la forma de un aceite incoloro (1,45 g, 87 %).

Estadio B – Preparación de 28c

Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4c, sustituyendo el producto 3c por 28b (1,55 g, 4,04 mmol) con 7 ml de HCl 4N en dioxano. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con la mezcla diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 5 % a 10 % de NH₃ 7N en metanol). El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido blanco (1,0 g, 100 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 184,15 [C₈H₁₃N₂S+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-[3-(4-metil-tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-díaza-fenaleno-5-carboxílico (28d)

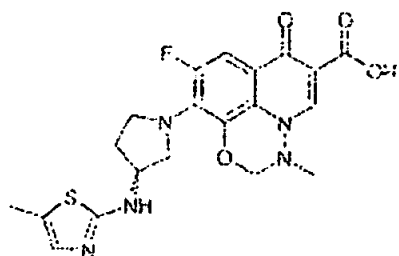
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5c, sustituyendo el producto 4c por el producto 28c (1,0 g, 5,46 mmol, 4,0 eq.). El producto se evapora a presión reducida y el residuo se tritura en éter y después se filtra y se seca. Se obtiene una muestra analítica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 2,5 % a 5 % de metanol) y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (100 mg, 33 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 99 %

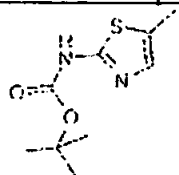
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 446,2 [C₂₀H₂₀FN₅O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 260°C (descomposición)

Ejemplo 14: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-[3-(5-metil-tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (29d)

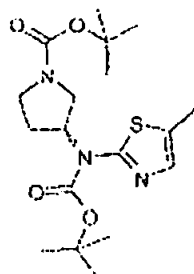


Estadio A: Preparación de 29a



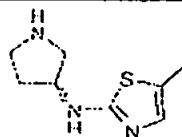
Se utiliza el procedimiento seguido para la preparación de 7a sustituyendo el 2-aminotiazol por el 2-amino-5-metiltiazol (2,0 g, 17,5 mmol, 1,0 eq.) y se obtiene el compuesto esperado bajo la forma de un sólido blanco (1,07 g, 45 %).

Estadio B – Preparación de 29b



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 8a, sustituyendo el compuesto 6 por el ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (1,86 g, 9,92 mmol, 1,0 eq.) y el producto 7a por el compuesto 29a (1,7 g, 7,93 mmol, 0,8 eq.). El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 1:1) y se obtiene el producto 29b bajo la forma de un aceite amarillo (2,1 g, 69 %).

Estadio C: Preparación de 29c



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4c, sustituyendo el producto 3c por el producto 29b (2,1 g, 5,48 mmol, 1,0 eq.) con 15 ml de HCl 4N en dioxano. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 5 % a 20 % de NH₃ 7N en metanol). El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido blanco (930 mg, 93 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 184,15 [C₈H₁₃N₃S+H]⁺ (m/z)

Estadio D: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-[3-(5-metil-tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (29d)

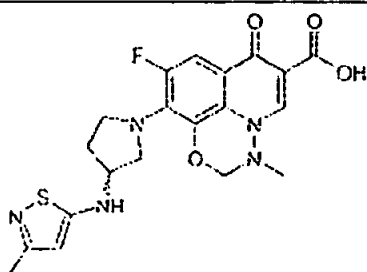
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5c, sustituyendo el producto 4c por el producto 29c (930 mg, 5,13 mmol, 4,0 eq.). El medio de reacción se evapora a presión reducida. El resultado se tritura en agua, se filtra y se seca. Se obtiene una muestra analítica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 2,5 % a 5 % de metanol) y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (72 mg, 25 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 95 %

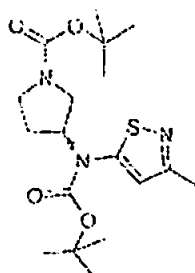
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 448,1 [C₂₀H₂₀FN₅O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 265°C (descomposición)

10 Ejemplo 15: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-[3-(3-metil-isotiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (30d)

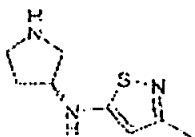


Estadio A: Preparación de 30b



15 Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 8a, sustituyendo el producto 6 por el ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (1,7 g, 9,08 mmol, 1,0 eq.) y el producto 7a por el ácido 3-metil-isotiazol-5-il carbámico, tert-butil éster (1,94 g, 0,08 mmol, 1,0 eq.). El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (0:1 a 7:3) y se obtiene el producto 30b bajo la forma de un aceite amarillo (2,9 g, 84 %).

Estadio B: Preparación de 30c



25 Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4a-4b sustituyendo el producto 3a-3b por el producto 30b (2,9 g, 7,57 mmol, 1,0 eq.). El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 5 % a 10 % de metanol) y después se mezcla diclorometano-NH₃ 7N con metanol (gradiente de 10 % a 30 % de NH₃ 7N en metanol). El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite incoloro (1,0 g, 72 %).

41

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-[3-(3-metil-isotiazol-5-ilamino)-pirrolidina-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (30d)

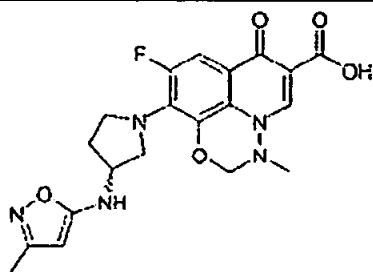
Se utiliza el procedimiento para la preparación de 10b, sustituyendo el producto 9b por el producto 30c (1,0 g, 5,46 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se evapora a presión reducida. El residuo se tritura en etanol y se filtra. Se obtienen 251 mg de producto bruto. Se obtiene una muestra analítica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 2,5 % a 7,5 % de metanol) y se obtiene el compuesto esperado bajo la forma de un aceite amarillo (42 mg, 10 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 95 %

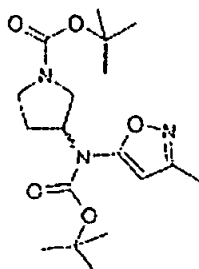
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 446,26 [C₂₀H₂₀FN₅O₆S+H]⁺ (m/z)

F = 265°C

Ejemplo 16: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-[3-(3-metil-isoxazol-5-ilamino)-pirrolidina-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (31d)

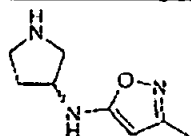


Estadio A: Preparación de 31b



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación del producto 8a, sustituyendo el producto 6 por el ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico tert-butil éster (0,47 g, 2,52 mmol, 1,0 eq.) y el producto 7a por el ácido 3-metil-isoxazol-5-il carbámico, tert-butil éster (0,4 g, 2,02 mmol, 0,8 eq.). El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (95:5 a 6:4) y se obtiene el producto 31b bajo la forma de un sólido blanco (0,5 g, 67 %).

Estadio B: Preparación de 31c



Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación del producto 4c, sustituyendo el producto 3c por el producto 31b (0,6 g, 1,63 mmol, 1,0 eq.) con 10 ml de HCl 4N en dioxano. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 5 % a 20 % de NH₃ 7N en

42

metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido blanco (230 mg, 84 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 168,43 $[C_8H_{13}N_3+H]^+$ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-[3-(3-metil-isoxazol-5-ilamino)-pirrolidina-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

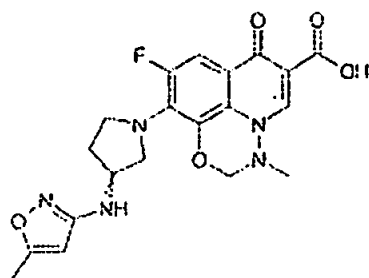
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación del producto 5c, sustituyendo el producto 4c por el producto 31c (230 mg, 1,38 mmol, 2,0 eq.). El medio de reacción se evapora a presión reducida, el residuo se tritura en agua y después se filtra. Se obtiene una muestra analítica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 2,5 % a 5 % de metanol) y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (50 mg, 17 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H_2O): > 95 %

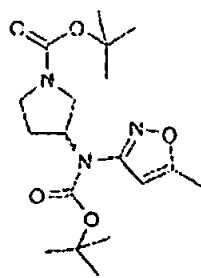
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 430,2 $[C_{20}H_{20}FN_5O_5+H]^+$

F = 244°C, descomposición

Ejemplo 17: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-[3-(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-pirrolidina-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (32d)

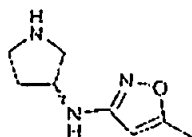


Estadio A: Preparación de 32b



Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación del producto 8a, sustituyendo el producto 6 por el ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico tert-butil éster (4,25 g, 22,7 mmol, 1,0 eq.) y el producto 7a por el ácido 5-metil-isoxazol-3-il carbámico, tert-butil éster (3,6 g, 18,2 mmol, 0,8 eq.). El producto bruto resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 8:2) y se obtiene el producto esperado 32b bajo la forma de un aceite incoloro (1,8 g, 27 %).

47

Estadio B: Preparación de 32c

Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación del producto 4c, sustituyendo el producto 3c por el producto 32b (1,8 g, 4,9 mmol, 1,0 eq.) con 10 ml de HCl 4N en dioxano. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 5 % a 20 % de NH₃ 7N en metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido blanco (1,0 g, 100 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 168,22 [C₈H₁₃N₃O+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-[3-(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-pirrolidina-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

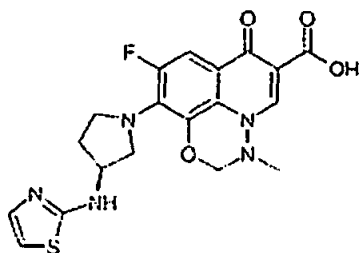
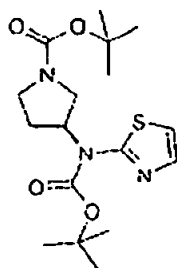
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5c, sustituyendo el producto 4c por el producto 32c (1,0 g, 5,98 mmol, 4,0 eq.). El medio de reacción se concentra en seco a presión reducida. El residuo se tritura primero en metanol y se filtra, después en etanol y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (532 mg, 83 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 430,25 [C₂₀H₂₀FN₅O₅+H]⁺ (m/z)

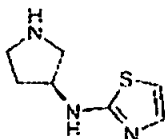
F = 263°C (descomposición)

Ejemplo 18: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (36a)

Estadio A: Preparación de 34a

Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación del producto 8a sustituyendo el producto 6 por el ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (1,0 g, 5,34 mmol, 1,1 eq.). El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (95:5 a 85:15) y se obtiene el producto 34a bajo la forma de un aceite incoloro (1,8 g, 97 %).

44

Estadio B: Preparación de 35a

Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4c, sustituyendo el producto 4c por el producto 34a (1,8 g, 4,87 mmol, 1,0 eq.) y el diclorometano por acetato de etilo con 20 ml de HCl 4N en dioxano. La mezcla de reacción se agita durante una hora a 60°C y luego se concentra en seco a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 5 % a 10 % de metanol) y después en diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 20 % a 50 % de NH₃ 7N en metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido blanco (780 mg, 94 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 170,15 [C₇H₁₁N₃S+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(thiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

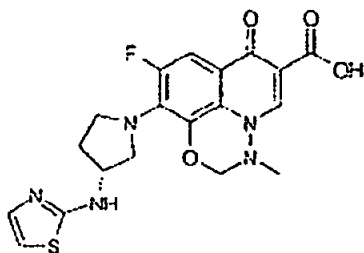
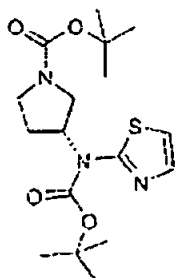
Se utiliza el procedimiento para la preparación de 10b, sustituyendo el producto 9a por el producto 35a (780 mg, 4,61 mmol, 3,0 eq.). El medio de reacción se concentra en seco a presión reducida. El residuo se tritura en metanol y después se filtra. Se obtienen 462 mg de producto bruto. Se obtiene una muestra analítica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 2,5 % a 5 % de metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (30 mg, 17 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 432,18 [C₁₉H₁₈FN₅O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 275°C

Ejemplo 19: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(R)-3-(thiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (36b)

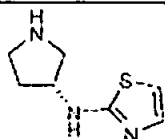
Estadio A: Preparación de 34b

Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 8a sustituyendo el producto 6 por el ácido (S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (1,0 g, 5,34

mmol, 1,0 eq.). El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 8:2). Se obtiene el producto 34b bajo la forma de un aceite incoloro (1,8 g, 100 %).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,60 (d, 1H, $J = 3,7$), 7,02 (d, 1H, $J = 3,6$), 5,73-5,62 (m, 1H), 3,40-3,31 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 3H), 2,52-2,39 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

Estadio B: Preparación de 35b



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4c, sustituyendo el producto 3c por 34b (1,8 g, 4,87 mmol) con 15 ml de HCl 4N en dioxano. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano- NH_3 7N en metanol (gradiente de 5 % a 20 % de NH_3 7N en metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido blanco (900 mg, 100 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 170,17 [$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}+\text{H}$] $^+$ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(R)-3-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

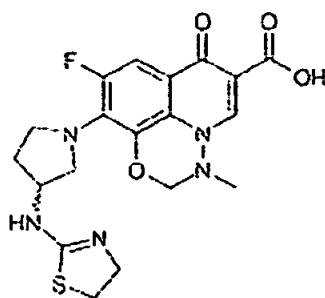
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5c, sustituyendo el producto 4c por el producto 35b (900 mg, 5,32 mmol, 4,0 eq.). El medio de reacción se concentra in vacuo a presión reducida. El residuo se tritura en agua y se filtra. El residuo obtenido de esta forma se tritura en metanol, se filtra y se seca. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (440 mg, 77 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 80 % ACN en H_2O): > 95 %

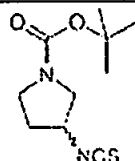
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 432,12 [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}+\text{H}$] $^+$ (m/z)

F = 245-250°C, descomposición.

Ejemplo 20: Ácido 9-[3-(4,5-dihidro-tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (40)



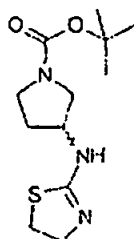
Estadio A: Preparación de 37



46

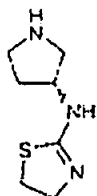
A una solución a -78°C del producto 14 (1,5 g, 8,05 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano anhidro (40 ml) se añaden 1,81 g de tiocarbonilimidazol (9,66 mmol, 1,2 eq.). El medio de reacción se mantiene en agitación durante una noche dejando que la temperatura suba. El medio de reacción se lava con agua, la fase orgánica se seca y a continuación se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (9:1 a 7:3) y se obtiene el producto esperado 37 bajo la forma de un aceite incoloro (1,29 g, 70 %).

Estadio B: Preparación de 38



A una solución de 1,87 g del producto 37 (8,19 mmol, 1,0 eq.) en 30 ml de THF anhidro se añaden 2,3 g de trietilamina (16,38 mmol, 2,0 eq.) y 1,14 g de clorhidrato de 2-cloroetilamina (9,33 mmol, 1,14 eq.). Después de 18 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se somete a reflujo durante un día. Después de enfriarse, se obtienen las sales, se filtran y el filtrado se purifica a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y a continuación en la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 5 % a 15 % de metanol) y se obtiene el producto 38 bajo la forma de un aceite incoloro (1,9 g, 85 %).

Estadio C: Preparación de 39



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de los productos 4a-4b sustituyendo el producto 3a-3b por el producto 38 (1,9 g, 7,00 mmol). El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 5 % a 10 % de metanol) y después en la mezcla diclorometano- NH_3 7N en metanol (gradiente de 10 a 30 % de NH_3 7N en metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite incoloro (0,5 g, 42 %).

Estadio D: Ácido 9-[3-(4,5-dihidro-tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

Se utiliza el procedimiento para la preparación de 10b, sustituyendo el producto 9b por el producto 39 (500 mg, 2,92 mmol, 2,7 eq.). El medio de reacción se filtra (125 mg de producto bruto). Se obtiene una muestra analítica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 2,5 % a 5 % de metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite amarillo (30 mg, 6,5 %).

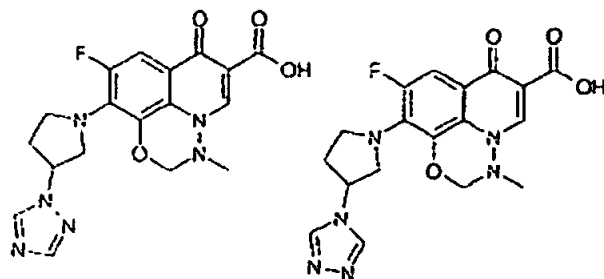
47

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 99 %

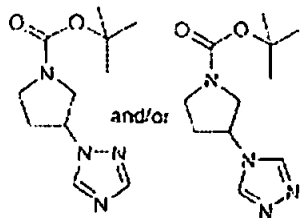
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 434,0 [C₁₉H₂₀FN₅O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 265-267°C, descomposición.

Ejemplo 21: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,2,4]triazolo-1-il)-pirrolidina]-2,3-
 5 dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico y ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-
([1,3,4]triazolo-1-il)-pirrolidina-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico
 (44a-44b)



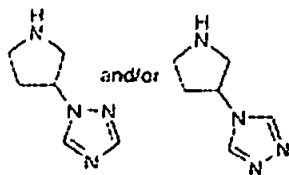
Estadio A: Preparación de 42a-42b



(and/or = y/o)

Los productos se obtienen según el procedimiento descrito en la solicitud
 US 2003/0225107 sustituyendo el 5(R)-3-[4-(1-cianociclopropan-1-il)-5-hidroxi
 metiloxazolidina-2-ona por el ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-il carbámico, tert-butil éster
 15 (1,6 g, 8,54 mmol, 1,0 eq.), la tetrametilazodicarboxamida por el dietilazodicarboxilato, la
 butilfosfina por la trifenilfosfina y el benceno por el tetrahidrofurano. El producto bruto
 obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla
 ciclohexano-acetato de etilo (7:3 a 0:1) y se obtiene una mezcla de productos 42a-42b bajo
 la forma de un aceite incoloro (845 mg, 42 %).

Estadio B: Preparación de 43a-43b



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4a-4b sustituyendo la mezcla
 3a-3b por la mezcla 42a-42b (950 mg, 3,98 mmol). El residuo se purifica mediante
 cromatografía en gel de sílice, eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de
 25 5 % a 10 % de metanol) y después en diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 10
 % a 30 % de NH₃ 7N en metanol). Se obtiene una mezcla de producto 43a-43b bajo la
 forma de un aceite amarillo (555 mg, 100 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 139,22 [C₆H₁₀N₄+H]⁺ (m/z)

48

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,2,4]triazolo-1-il)-pirrolidina]- 2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico y ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,3,4]triazolo-1-il)-pirrolidina-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

Los productos esperados se preparan utilizando el procedimiento de la preparación de 5a sustituyendo el producto 4a por la mezcla de los productos 43a-43b (555 mg, 4,02 mmol, 2,8 eq.). El precipitado se filtra y se lava con agua. El residuo se tritura en metanol caliente y después de su filtración se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (371 mg, 65 %).

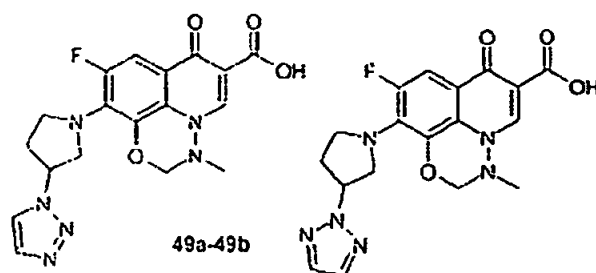
HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 401,2 [C₁₈H₁₇FN₆O₄+H]⁺ (m/z)

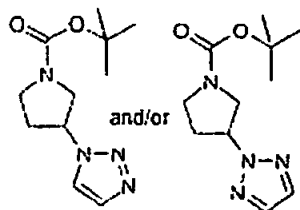
F = 277-279°C

Ejemplo 22: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,2,4]triazolo-1-il)-pirrolidina]- 2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico y ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,2,5]triazolo-1-il)-pirrolidina-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

(49a-49b)

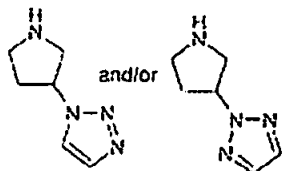


Estadio A: Preparación de 47a-47b



El producto se prepara según el procedimiento descrito en US 2003/0225107 sustituyendo la 5(R)-3-[4-(1-cianociclopropan-1-il)-5-metano-sulfoniloximetil-oxazolidin-2-ona por el ácido 3-metanosulfonilhidroxi-pirrolidina-1-il carbámico, tert-butil éster (1,6 g, 8,53 mmol, 1,0 eq.). El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 1:1) y se obtiene el producto 47a-47b bajo la forma de un sólido blanco (1,4 g, 69 %).

Estadio B: Preparación de 48a-48b



Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 4c, sustituyendo el producto 3c por el producto 47a-47b (1,9 g, 7,97 mmol, 1,0 eq.) con 10 ml de HCl 4N en dioxano. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con el

49

diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 0 % a 10 % de NH₃ 7N en metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido blanco (807 mg, 73 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 139,05 [C₆H₁₀N₄+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,2,3]triazolo-1-il)-pirrolidina]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico y ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,2,5]triazolo-1-il)-pirrolidina]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

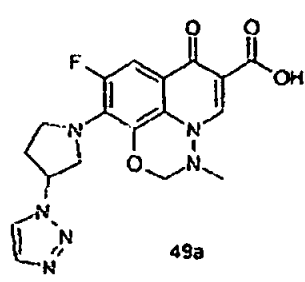
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5c, sustituyendo el producto 4c por el producto 48a-48b (800 mg, 5,79 mmol, 3,0 eq.). El medio de reacción se vierte en etanol. El precipitado se filtra y luego se lava con metanol y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (641 mg, 83 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 95 %

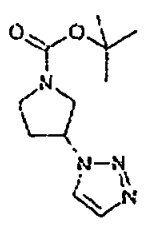
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 400,99 [C₁₈H₁₇FN₆O₄+H]⁺ (m/z)

F = 278-279°C (descomposición)

Ejemplo 23: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,2,3]triazol-2-il)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (49a)

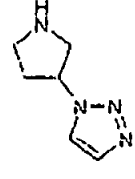


Estadio A: Preparación de 47a



El producto obtenido se prepara según el procedimiento descrito en la solicitud US 2003/0225107, sustituyendo la 5(R)-azidometil-3-[4-(1-cianociclopropan-1-il)fenil]oxazolidin-2-ona por el ácido 3-azido-pirrolidina-1-il carbámico, tert-butil éster (1,5 g, 7,07 mmol, 1,0 eq.). El medio de reacción se concentra in vacuo a presión reducida y se obtiene el producto 47a bajo la forma de un aceite amarillo (1,7 g, 100 %).

Estadio B: Preparación de 48a



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4c, sustituyendo el producto 3c por el producto 47a (1,7 g, 7,07 mmol) con 10 ml de HCl 4N en dioxano. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 0 % a 5 % de NH₃ 7N en metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido blanco (900 mg, 92 %).

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,2,3]triazol-1-il)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

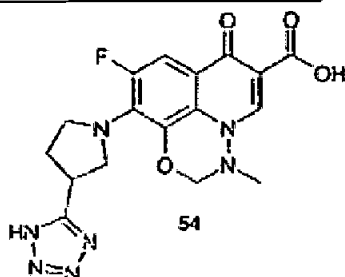
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5c, sustituyendo el producto 4c por el producto 48a (1,03 g, 7,45 mmol, 4,0 eq.). El medio de reacción se vierte en etanol, el precipitado se filtra y se lava con metanol. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (580 mg, 78 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 99 %

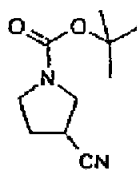
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 401,19 [C₁₈H₁₇FN₆O₄+H]⁺ (m/z)

F = 265°C (descomposición)

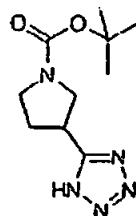
Ejemplo 24: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(1H-tetrazol-5-il)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (54)



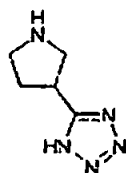
Estadio A: Preparación de 51



A una solución de 4,66 g de ácido 3-metanosulfonilhidroxi-pirrolidina-1-il carbámico, tert-butil éster (18,7 mmol, 1,0 eq.) en 10 ml de acetonitrilo, se añaden 10 g de cianuro de tetrabutilamonio (37,4 mmol, 2,0 eq.) El medio de reacción se mantiene en agitación a 65°C toda una noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluye en acetato de etilo y se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se secan y luego se concentran en seco a presión reducida. El producto bruto se obtiene mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 1:1) y se obtiene el producto esperado 51 bajo la forma de un aceite amarillo (2,9 g, 79 %).

Estadio B: Preparación de 52

A una solución de 1,0 g del producto 51 (5,1 mmol, 1,0 eq.) en 10 ml de tolueno, se añaden 0,497 g de nitrato de sodio (7,64 mmol, 1,5 eq.) y clorhidrato de trietilamina, y después se mantiene la mezcla de reacción en agitación a 100°C durante 24 horas. Después de enfriarse, el medio se diluye en acetato de etilo y a continuación en agua. Los extractos orgánicos se secan y luego se concentran in vacuo a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano al 5% de metanol y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un aceite amarillo (1,0 g, 82 %).

Estadio C: Preparación de 53

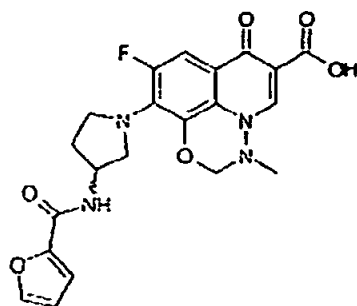
Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 5c, sustituyendo el producto 3c por el producto 52 (1,09 g, 4,56 mmol, 1,0 eq.) con 10 ml de HCl 4N en dioxano. El residuo se tritura en diclorometano y después se filtra. El producto obtenido se tritura nuevamente con NH₃ 7N en metanol y después se evapora a presión reducida. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido beige (780 mg, 100 %).

Estadio D: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(1H-tetrazol-5-il)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

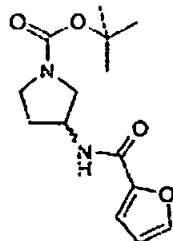
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación del producto 5c, sustituyendo el producto 4c por el producto 53 (780 mg, 5,61 mmol, 4,0 eq.). El medio de reacción se vierte en el etanol y el precipitado se filtra. El residuo se tritura primero en agua y se filtra, después en metanol y por último en diclorometano y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (60 mg, 11 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 90 %
 MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 402,28 [C₁₇H₁₆FN₇O₄+H]⁺ (m/z)
 F = 250°C (descomposición).

Ejemplo 25: Ácido 8-fluoro-9-(3-[(furan-2-carbonil)-amino]pirrolidina-1-il)-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (57a)

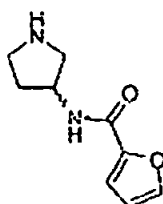


Estadio A: Preparación de 55a



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación del producto 11, sustituyendo el producto 1 por el producto 14 (1,0 g, 4,97 mmol, 1,0 eq.). El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (8:2 a 0:1) y se obtiene el producto 55a (1,29 g, 92 %) bajo la forma de un sólido blanco.

Estadio B: Preparación de 56a



10

Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación del producto 4c, sustituyendo el producto 3c por el producto 55a (1,29 g, 4,60 mmol, 1,0 eq.) con 10 ml de HCl 4N en isopropanol y sustituyendo el diclorometano por acetato de etilo. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-10 % de metanol y después en diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 0 % a 10 % de NH₃ 7N en metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de una goma blanca (725 mg, 87 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 181,33 [C₉H₁₂N₂O₂+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-9-{3-[(furan-2-carbonyl)-amino]-pirrolidina-1-il}-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

20

Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación del producto 5a, sustituyendo el producto 4a por el producto 56a (725 mg, 4,02 mmol, 3,0 eq.); después de enfriarse, se filtra el medio de reacción. El producto bruto se tritura en etanol en ebullición y después se filtra y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido beige (497 mg, 84 %).

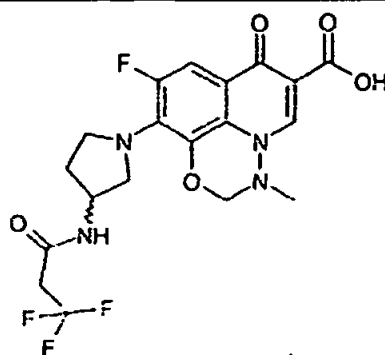
25

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 95 %

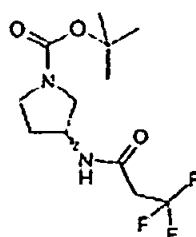
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 443,1 [C₂₁H₁₉FN₄O₆+H]⁺ (m/z)

F = 306-308°C

Ejemplo 26: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(3,3,3-trifluoro-propionilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (57c)

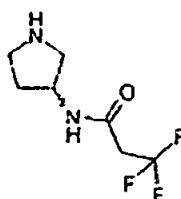


5 Estadio A: Preparación de 55c



Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 55b, sustituyendo el cloruro de ciclopentanocarbonilo por el cloruro de 3,3,3-trifluoro-propionilo (2,3 g, 15,30 mmol, 1,5 eq.), el producto esperado se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano-acetato de etilo (8:2 a 1:1) y se obtiene el producto 55c bajo la forma de un aceite amarillo pálido (1,4 g, 46 %).

Estadio B: Preparación de 56c



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4a-4b sustituyendo el producto 3a-3b por el producto 50c (1,4 g, 4,72 mmol, 1,0 eq.). El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 5 % a 15 % de metanol) y se obtiene el producto 56c bajo la forma de sal trifluoroacética bajo la forma de un aceite amarillo pálido (1,4 g, 100 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 197,13 [C₇H₁₁F₃N₂O+H]⁺ (m/z)

20 Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(3,3,3-trifluoro-propionilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

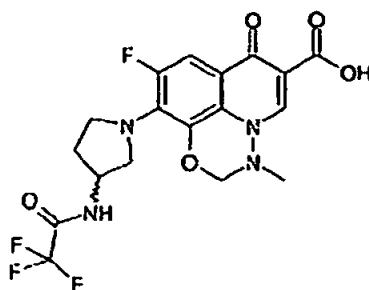
Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 5a, sustituyendo el producto 4a por el producto 56c (1,4 g, 4,51 mmol, 4,0 eq.), y tras la evaporación en seco a presión reducida se obtiene un producto bruto que se tritura en metanol y después en metanol en ebullición y que tras su filtración y secado da lugar a la obtención del producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (277 mg, 57 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 90 %

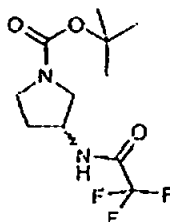
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 459,0 [C₁₉H₁₈F₄N₄O₅+H]⁺ (m/z)

F = 292°C (descomposición).

5 Ejemplo 27: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (57d)

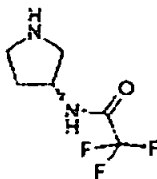


Estadio A: Preparación de 55d



10 A una solución a 1,67 g a 0°C del producto 14 (8,96 mmol, 1,0 eq.) en 25 ml de diclorometano se añaden 2,5 ml de trietilamina (17,93 mmol, 2,0 eq.). Pasados 30 minutos, se añaden 1,9 ml de anhídrido trifluoroacético (13,45 mmol, 1,5 eq.) lentamente con 20 mg de DMAP y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se diluye el medio en diclorometano y se lava con agua. Los extractos
15 orgánicos se secan y después se concentran en seco a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (9:1 a 7:3). El producto esperado 55d se obtiene bajo la forma de un aceite (2,03 g, 80 %).

Estadio B: Preparación de 56d



20

Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4a-4b sustituyendo el producto 3a-3b por el producto 55d (2,03 g, 7,21 mmol, 1,0 eq.). El residuo se utiliza sin más purificación. El producto 56d bajo la forma de sal trifluoroacética se obtiene bajo la forma de un aceite amarillo (2,44 g, 100 %).

25

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 182,91 [C₆H₉F₃N₂O+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

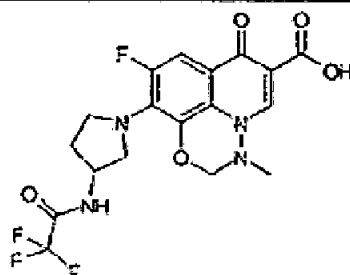
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5a, sustituyendo el producto 4a por el producto 56d (1,2 g, 4,05 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se filtra y el producto se tritura con metanol en ebullición, después se filtra y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (263 mg, 42 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 95 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 444,9 [C₁₈H₁₆F₄N₄O₅+H]⁺ (m/z)

F = 281-283°C

Ejemplo 28: ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (57e)



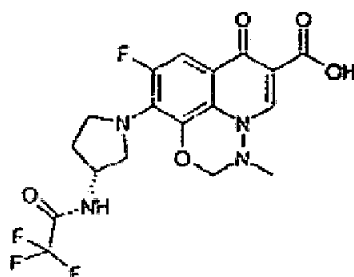
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5a, sustituyendo el producto 4a por la 3-(S)-(2,2,2)-trifluoroacetilamino-pirrolidina (1 g, 3,38 mmol, 3,0 eq.). El medio de reacción se filtra y el precipitado se tritura con metanol caliente y luego se filtra. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (64 mg, 13 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 445,3 [C₁₈H₁₆F₄N₄O₅+H]⁺ (m/z)

F = 273-275°C

Ejemplo 29: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(R)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (57f)



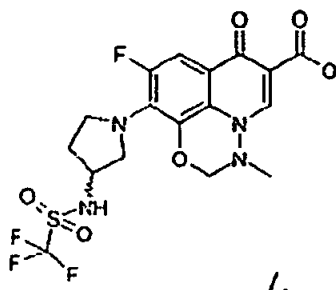
Se utiliza el procedimiento ya empleado para la preparación de 5a, sustituyendo el producto 4a por la 3-(R)-(2,2,2)-trifluoroacetilamino-pirrolidina (1,5 g, 5,06 mmol, 3,0 eq.). El medio de reacción se filtra y el precipitado se tritura en metanol caliente, se filtra y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (375 mg, 50 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 99 %

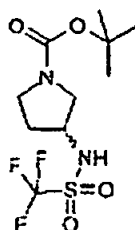
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 445,2 [C₁₈H₁₆F₄N₄O₅+H]⁺ (m/z)

F = 273-275°C

Ejemplo 30: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(trifluorometansulfonil-amino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (60a)

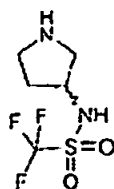


Estadio A: Preparación de 58a



A una solución a 0°C de 1,5 g del producto 14 (8,05 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano
 5 (30 ml) se añaden 3,4 ml de trietilamina (24,16 mmol, 3,0 eq.). Pasados 15 minutos, se añaden lentamente 1,7 ml de anhídrido trifluorometano-sulfónico y se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. El medio se diluye a continuación con diclorometano y se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El extracto orgánico se seca y después se concentra en seco a presión reducida. El producto
 10 bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (9:1 a 6:4) y se obtiene el producto 58a esperado bajo la forma de un aceite amarillo (1,1 g, 42 %).

Estadio B: Preparación de 59a



15 Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4a-4b sustituyendo el producto 3a-3b por el producto 58a (1,1 g, 3,45 mmol, 1,0 eq.). El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 5 % a 15 % de metanol). Se obtiene el producto 59a esperado bajo la forma de una sal de ácido trifluoroacético bajo la forma de un aceite amarillo (1,0 g, 87 %).

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(trifluorometansulfonilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

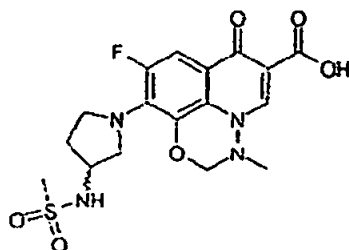
Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 5a, sustituyendo el producto 4a por el producto 59a (1,0 g, 3,01 mmol, 3,5 eq.), y tras la evaporación a presión reducida se obtiene el producto bruto que se tritura en metanol caliente y se filtra; después el producto obtenido se vuelve a tritura en metanol en ebullición, se filtra, se seca y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (30 mg, 6 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 459,0 [C₁₇H₁₆F₄N₄O₆S+H]⁺ (m/z)

F = 270-272°C

Ejemplo 31: Ácido 8-fluoro-9-(3-metanosulfonilamino-pirrolidina-1-il)-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (60b)



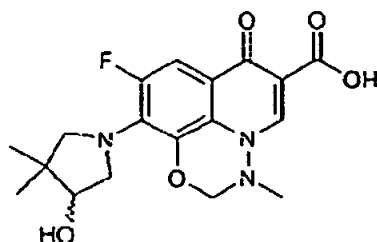
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación del producto 5c, sustituyendo el producto 4c por la 3-metanosulfonilamino pirrolidina (1,22 g, 7,44 mmol, 4,0 eq.). El medio de reacción se evapora a presión reducida, el residuo se tritura en metanol y después se filtra. El producto obtenido se vuelve a tritura en una mezcla de diclorometano-metanol, se filtra, se seca y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (390 mg, 49 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 95 %

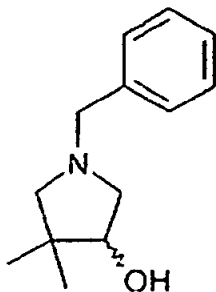
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 426,87 [C₁₇H₁₉FN₄O₆S+H]⁺ (m/z)

F = 261°C (descomposición)

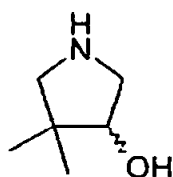
Ejemplo 32: Ácido 8-fluoro-9-[(R,S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-pirrolidina-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (75a)



12

Estadio A: Preparación de 73a

El producto 73a se ha preparado según el procedimiento descrito por Di Cesare et al, J Med Chem 1992, 35, (22), 4205-13, partiendo de la (+/-)-pantolactona.

5 Estadio B: Preparación de 74a

A una solución de 1,0 g de 73a (4,87 mmol, 1,0 eq.) en 20 ml de metanol se añaden 100 mg de paladio sobre carbón y 1,95 ml de HCl 5N en isopropanol (1,95 ml, 9,74 mmol, 2,0 eq.). El medio de reacción es hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 48 horas. Se filtra el medio de reacción en Celite® y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 5 % a 40 % de NH₃ 7N en metanol) y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido blanco (170 mg, 30 %).

15 Estadio C: Ácido 9-((R,S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-pirrolidina-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

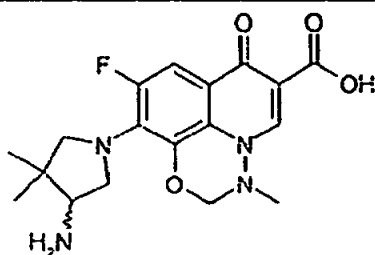
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5c, sustituyendo el producto 4c por el producto 74a (170 mg, 1,48 mmol, 2,0 eq.). El medio de reacción se evapora bajo presión reducida, el residuo se tritura en agua y después se filtra. El sólido obtenido se tritura en etanol, se filtra y se lava con etanol. Se obtiene una muestra analítica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla de diclorometano-metanol al 2 % y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (40 mg, 14 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 90 %.

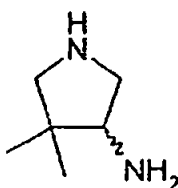
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 377,69 [C₁₈H₂₀FN₃O₅+H]⁺ (m/z)

F = 281°C (descomposición)

Ejemplo 33: Ácido 9-((R,S)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidina-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (75b)



Estadio A: Preparación de 74b



74b se ha preparado según el procedimiento descrito por Di Cesare et al, J Med Chem 1992, 35, (22), 4205-13, partiendo de la (+/-)-pantolactona.

Estadio B: Ácido 9-((R,S)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidina-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

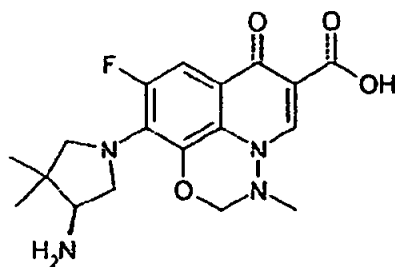
Utilizando el procedimiento descrito en la preparación de 5a, se obtiene el producto 75b a partir de "UBE-4" (304 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq.), 74b (370 mg, 3,24 mmol, 3,0 eq.) en 8 ml de piridina y 0,24 ml de N-metilmorfolina (2,16 mmol, 2,0 eq.). El medio se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla metanol-trietilamina (gradiente de 0 % a 1 % de trietilamina) y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (40 mg, 21 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 95 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 376,93 [C₁₈H₂₁FN₄O₄+H]⁺ (m/z)

F = 237°C (descomposición)

Ejemplo 34: Ácido 9-((S)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidina-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (75c)



Utilizando el procedimiento descrito en la preparación de 5a, se obtiene el producto 75c a partir de 630 mg de "UBE-4" (2,23 mmol, 1,0 eq.), 1,1 g de (S)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidina (7,30 mmol, 3,3 eq.) en 20 ml de piridina y 1,0 ml de N-metilmorfolina (9,10 mmol, 4,0 eq.). El medio de reacción se evapora, el residuo se tritura en metanol en ebullición y etanol, se filtra y se seca. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (144 mg, 10 %).

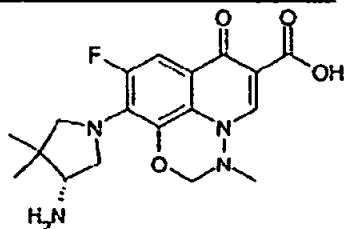
HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 377,4 [C₁₈H₂₁FN₄O₄+H]⁺ (m/z)

60

F = 230°C (descomposición)

Ejemplo 35: Ácido 9-((R)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidina-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (75d)



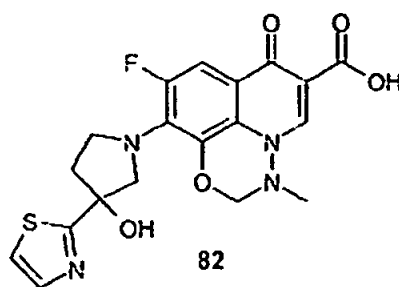
Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 5a, se obtiene el producto 75d a partir de 140 mg de "UBE-4" (0,50 mmol, 1,0 eq.), 200 mg de (R)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidina (1,33 mmol, 2,7 eq.) en 5 ml de piridina y 0,20 ml de N-metilmorfolina (0,91 mmol, 3,6 eq.). El medio se evapora y el residuo se tritura en metanol en ebullición, se filtra y se seca y se obtienen 60 mg del producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (31 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 90 %

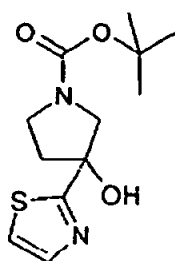
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 377,4 [C₁₈H₂₁FN₄O₄+H]⁺ (m/z)

F = 222°C (descomposición)

Ejemplo 36: Ácido 8-fluoro-9-(3-hidroxi-3-tiazol-2-il-pirrolidina-1-il)-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (82)



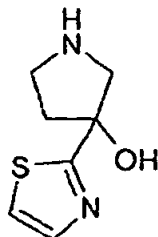
Estadio A: Preparación de 80



A una solución a -70°C de 0,8 ml de bromotiazol (8,77 mmol, 11 eq.) en dietil éter, se añade 3,2 ml de butil litio 2,5 N en hexano (7,98 mmol, 1,0 eq.). Pasados 15 minutos se añade una solución de 1,47 g de ácido 3-oxo-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (7,98 mmol, 1,0 eq.) en 20 ml de tetrahidrofurano. Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente después de 45 minutos y a continuación se añade una solución saturada de cloruro de amonio acuoso en 20 ml de acetato de etilo. Se decanta y la fase orgánica se lava con agua. El extracto orgánico se seca y después se evapora a presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla

ciclohexano-acetato de etilo (9:1 a 7:3) y se obtiene el producto 80 bajo la forma de un aceite amarillo (1,41 g, 66 %).

Estadio B – preparación de 81



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4a-4b sustituyendo el producto 3a-3b por el producto 80 (1,41 g, 5,21 mmol). El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 5 % a 20 % de metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de trifluoroacetato (1,4 mg, 74 %).

Estadio C: Ácido 8-fluoro-9-(3-hidroxi-3-tiazol-2-il-pirrolidina-1-il)-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (82)

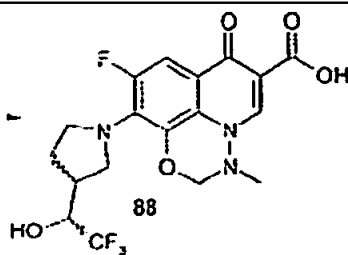
Utilizando el procedimiento descrito en la preparación de 5a, se obtiene el producto 82 a partir de 475 mg de "UBE-4" (1,68 mmol, 1,0 eq.), 1,4 g, de sal de ácido trifluoroacetato 81 (5,05 mmol, 3,0 eq.) en 6 ml de piridina y de 1,5 ml de N-metilmorfolina. El medio de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se tritura en metanol en ebullición, se filtra y se seca y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (476 mg, 67 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 99 %

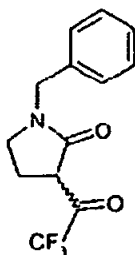
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 432,9 [C₁₉H₁₇FN₄O₅S+H]⁺ (m/z)

F = 252-253°C

Ejemplo 37 – Ácido 8-fluoro-9-[3-(1-hidroxi-2,2,2,-trifluoroetil)-pirrolidina-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (88)



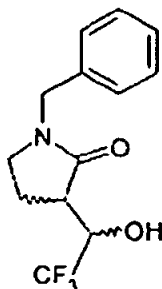
Estadio A: Preparación de 84



El producto 84 se prepara según el procedimiento descrito en WO 2005/026514 sustituyendo la 1-(1R-fenil-etil)-pirrolidina-2-ona por la 1-bencil-2-pirrolidinona (7,0 g,

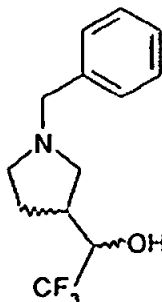
39,95 mmol, 1,0 eq.). Se obtiene el producto 84 bajo la forma de un aceite marrón (8,15 g, 84 %).

Estadio B: Preparación de 85



5 El compuesto 85 se ha preparado según el procedimiento descrito en WO 2005/026514 sustituyendo la 3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1-(1R-fenil-etil)-pirrolidina-2-ona por el producto 84 (3,25 g, 11,99 mmol, 1,0 eq.) y el borohidruro de zinc por el borohidruro de potasio. Se obtiene el producto 85 bajo la forma de un aceite amarillo (2,95 g, 89 %).

Estadio C: preparación de 86

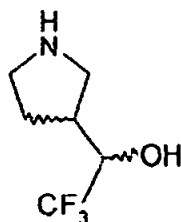


10

El compuesto 86 se ha preparado según el procedimiento descrito en WO 2005/026514 sustituyendo la 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1-(1R-fenil-etil)-pirrolidina-2-ona por el producto 84 (2,95 g, 10,79 mmol, 1,0 eq.) Se obtiene el producto 86 bajo la forma de un aceite amarillo (2,68 g, 94 %).

15 MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 260,17 [C₁₃H₁₆F₃NO+H]⁺ (m/z)

Estadio D: Preparación de 87

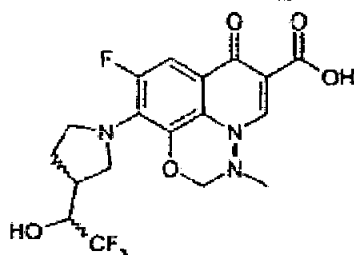


20 A una solución de 1,7 g del producto 86 (6,55 mmol, 1,0 eq.) en 25 ml de metanol se añaden 200 mg de paladio sobre carbón y 3,0 ml de HCl 5N en isopropanol (15 mmol, 2,3 eq.). El medio de reacción es hidrógeno a 8 bares y 40 °C durante 24 h. La mezcla se filtra y a continuación se concentra en seco a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo en la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 5 % a 20 % de metanol) y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un aceite (208 mg, 15 %).

25 MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 170,1 [C₆H₁₀F₃N₀+H]⁺ (m/z)

63

Estadio E: Ácido 8-fluoro-9-[3-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-pirrolidina-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (88)



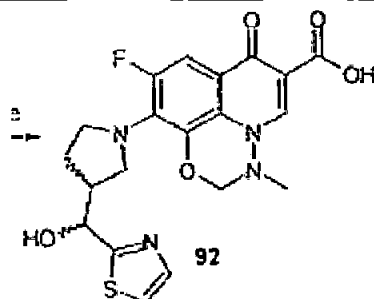
Utilizando el procedimiento descrito para la preparación de 5a, se obtiene el producto 88 a partir de 300 mg de "UBE-4" (1,06 mmol, 1,0 eq.) y 707 mg del producto 87 bajo la forma de clorhidrato (3,44 mmol, 3,2 eq.) en 10 ml de piridina y 0,80 ml de trietilamina (5,73 mmol, 5,4 eq.). El medio de reacción se concentra en seco a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla de diclorometano-metanol al 5% y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (19 mg, 7 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 95 %

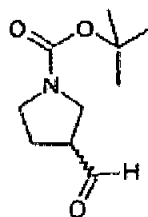
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 432,3 [C₁₈H₁₇F₄N₃O₅+H]⁺ (m/z)

F = 308-310°C

Ejemplo 38: Ácido 8-fluoro-9-[3-(hidroxi-tiazol-2-il-metil)-pirrolidina-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (92)

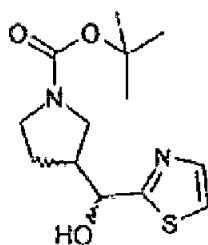


Estadio A: Preparación de 89



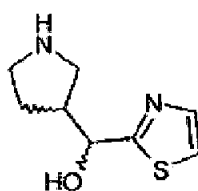
El producto 89 se preparó según el procedimiento descrito en WO 2005/026154 sustituyendo el benciloxycarbonilo-pirrolidina-3-il-metanol por el ácido 3-hidrometil-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (3,4 g, 17,06 mmol, 1,0 eq.). Se obtiene el producto 89 bajo la forma de un aceite amarillo (2,15 g, 82 %).

Estadio B: Preparación de 90



El producto 90 se preparó según el procedimiento descrito en WO 2005/026154 sustituyendo el benciloxicarbonil-pirrolidina-3-tiazol-2-il-metanol por el producto 89 (2,15 g, 10,79 mmol, 1,0 eq.). El producto 89 se obtuvo bajo la forma de un aceite incoloro (2,39 g, 78 %).

Estadio C: Preparación de 91



Utilizando el procedimiento descrito para la preparación de 4a-4b sustituyendo el producto 3a-3b por el producto 89 (1,65 g, 5,80 mmol), se obtiene el producto neutro que se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol al 20 % y después diclorometano-NH₃ 7N en metanol al 20 % y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un aceite incoloro (1,3 g, 100 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 185,02 [C₈H₁₂N₂OS+H]⁺ (m/z)

Estadio D: Ácido 8-fluoro-9-[3-(hidroxi-tiazol-2-il-metil)-pirrolidina-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (92)

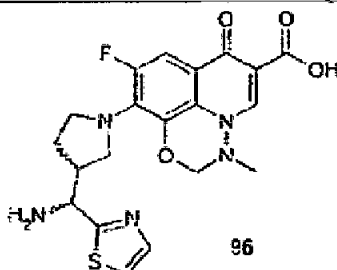
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 10b pero sustituyendo el producto 9b por el producto 91 (1,3 g, 7,05 mmol, 3,6 eq.). La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se tritura en metanol en ebullición y después se filtra y se seca y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (610 mg, 70 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 95 %

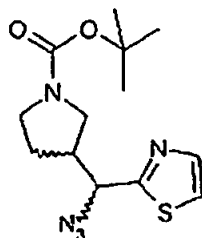
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 446,9 [C₂₀H₁₉FN₄O₅S+H]⁺ (m/z)

F = 215-217°C

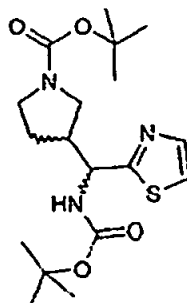
Ejemplo 39: Ácido 9-[3-(amino-tiazol-2-il-metil)-pirrolidina-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (96)



65

Estadio A: Preparación de 93

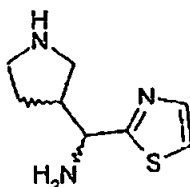
A una solución de 0°C de 2,35 g del producto 90 (8,26 mmol, 1,0 eq.) en 60 ml de diclorometano se añaden 2,3 ml de trimetilamina (16,50 mmol, 2,0 eq.) y 1,3 ml de clorhidrato de metanosulfonilo (16,80 mmol, 2,0 eq.). El medio de reacción se agita y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante seis horas y después se lava primero con una solución 1N de ácido clorhídrico en agua y después con una solución saturada de bicarbonato sódico en agua. Los extractos orgánicos se secan y luego se concentran en seco a presión reducida. El producto bruto obtenido se disuelve en dimetilformamida y se añade 2,7 g de nitrato de sodio (41,53 mmol, 5,0 eq.). El medio de reacción se calienta a 85°C durante 16 horas. Se añade una solución saturada de cloruro de amonio en agua y después se extrae en acetato de etilo. A continuación la fase orgánica se lava con agua y después se seca y se concentra en seco a presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (7:3) y se obtienen 2,1 g del producto esperado 93 bajo la forma de un aceite amarillo.

Estadio B: Preparación de 94

El producto 94 se preparó según el procedimiento descrito en EP 1182202 sustituyendo el producto 93 en 4-(R)-[1-azido-1-(thiazol-2-yl)methyl]-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidinona (1,5 g, 4,84 mmol, 1,0 eq.) Se obtiene el producto 94 bajo la forma de un aceite incoloro (1,3 g, 70 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 384,3 [C₁₈H₂₉N₃O₄S+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Preparación de 95

25

El producto 95 se preparó según el procedimiento descrito en EP 1 182 202 sustituyendo la 3-(R)-[1-tert-butoxi carbonilamino-1-(thiazol-2-yl)methyl]-1-benciloxycarbonil

pirrolidina por el producto 94 en (1,3 g, 3,39 mmol, 1,0 eq.). Se obtiene el producto 95 bajo la forma de di-trifluoroacetato bajo la forma de un aceite (1,35 g, 100 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 184,1 [C₈H₁₃N₃S+H]⁺ (m/z).

5 Estadio D: Ácido 9-[3-(amino-tiazol-2-il-metil)-pirrolidina-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (96)

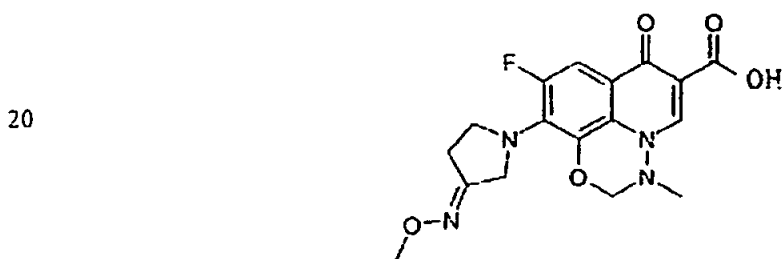
Utilizando el procedimiento descrito para la preparación de 5a, se obtiene el producto 96 a partir de 80 mg de "UBE-4" (0,28 mmol, 1,0 eq.) y de 200 mg del producto 90 (0,49 mmol, 1,7 eq.) en 5 ml de piridina y 1,3 ml de trietilamina. El medio de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol al 5% y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un producto amarillo (34 mg, 27 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 99 %

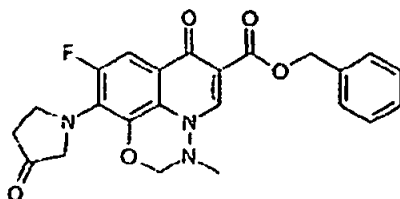
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 446,1 [C₂₀H₂₀FN₄O₅S+H]⁺ (m/z).

15 F = 233-235°C

Ejemplo 40: Ácido 9-{3-[(Z/E)-metoxiimino]-pirrolidina-1-il}-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6-H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (105)



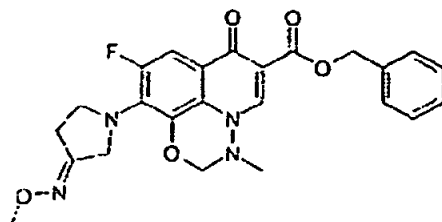
25 Estadio A: Preparación de 103



A una solución a -78°C de 0,5 ml de cloruro de oxalilo (5,73 mmol, 2,2 eq.) en 30 ml de diclorometano se añaden 0,75 ml de dimetilsulfóxido (10,58 mmol, 4,0 eq.) y una solución de 1,16 g de ácido 9-(3-hidroxi-pirrolidina-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6-H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico bencil éster (2,64 mmol, 1,0 eq.) preparado según el procedimiento descrito en yokose 1989-19 en 30 ml de diclorometano. Después de 1 hora a -78°C, se añaden 2,2 ml de trietilamina (15,78 mmol, 6,0 eq.). El medio de reacción se mantiene en agitación durante 1 hora a -78°C y después 1 hora a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye en diclorometano y se lava con agua, el extracto orgánico se seca y a continuación se concentra en seco a presión reducida. Se obtienen 1,15 g del producto 103 bajo la forma de un sólido beige (100 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 438,3 [C₂₃H₂₀FN₃O₅+H]⁺ (m/z)

6X

Estadio B: Preparación de 104

A una suspensión de 1,15 g del producto 103 (2,63 mmol, 1,0 eq.) en 25 ml de etanol y 15 ml de THF se añaden 820 mg de clorhidrato de metoxilamina y a continuación una
 5 solución de 750 mg de bicarbonato sódico (8,93 mmol, 3,4 eq.) en 8 ml. El medio de reacción se mantiene en agitación a 40°C durante 16 horas. Se concentra en seco a presión reducida. El residuo se diluye en acetato de etilo y se lava con agua. El extracto orgánico se seca y a continuación se concentra en seco a presión reducida y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido beige (1,19 g, 97 %).

10 HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 90 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 467,4 [C₂₄H₂₂FN₄O₅+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-9-{3-[(Z/E)-metoxiimino]-pirrolidina-1-il}-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6-H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (105)

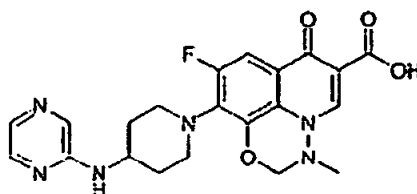
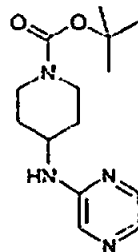
A una suspensión de 1,19 g del producto 104 (2,55 mmol, 1,0 eq.) en 25 ml de
 15 diclorometano y 10 ml de metanol, se añaden 300 mg de paladio sobre carbón al 10 % (0,25 mmol, 0,1 eq.). Se somete la mezcla a hidrogenación a temperatura y presión ambiente durante 3 horas. El medio de reacción se filtra y a continuación se concentra en seco. El residuo se tritura en metanol y el sólido obtenido se filtra y se seca. Se obtienen 800 mg del producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (83 %).

20 HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 95 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 377,2 [C₁₆H₁₇FN₄O₅+H]⁺ (m/z)

F = 241-243°C

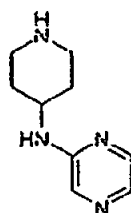
Ejemplo 41: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[4-(piracina-2-ilamino)-piperidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (108a)

Estadio A: Preparación de 106a

En un tubo sellado, se desgasifican 30 ml de tolueno seco durante 15 minutos mediante
 argón, se añaden 114 mg acetato de paladio (0,17 mmol, 0,04 eq.) y 106 mg de 2,2'-
 30 bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (106 mg, 0,17 mmol, 0,04 eq.). Se desgasifica la

mezcla con argón durante 10 minutos. Se añaden a continuación 500 mg de 2-cloropiracina (500 mg, 4,37 mmol, 1,0 eq.) y se añade 4-amino-1-Boc-piperidina (1,05 g, 5,24 mmol, 1,2 eq.) así como 587 mg de tert-butilato de sodio (6,11 mmol, 1,4 eq.). La mezcla se mantiene en agitación a 70°C toda una noche. A continuación el medio de reacción se concentra en seco, el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. Se obtiene 1,0 g de producto esperado (82 %).

Estadio B: Preparación de 107a



Se utiliza el « procedimiento general B » sustituyendo el ácido trifluoroacético por ácido clorhídrico 4N en dioxano, para desproteger 1,14 g del producto 106a (5,03 mmol, 1,0 eq.). El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano NH₃ 7N en le metanol (gradiente de 5 a 20 % de NH₃ 7N en metanol) y se obtiene el producto esperado 107a (900 mg, X%).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 179,24 [C₉H₁₄N₄+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[4-(piracina-2-ilamino)-piperidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

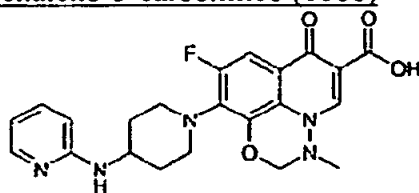
Según el « procedimiento general », se acopla "UBE-4" (355 mg, 1,26 mmol, 1,0 eq.) con 900 mg del producto 107a (5,05 mmol, 4,0 eq.) y 0,28 ml de N-metilmorfolina (2,0 eq.). El residuo se tritura en metanol caliente y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido beige (67 mg, 12 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 80 % ACN en H₂O): > 95 %

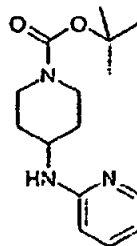
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 441,14 [C₂₁H₂₁FN₆O₄+H]⁺ (m/z)

F = 239°C (descomposición)

Ejemplo 42: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[4-(piracina-2-ilamino)-piperidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (108b)



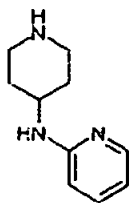
Estadio A: Preparación de 106b



Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 107a sustituyendo la 2-cloropiridina por la 2-cloropiracina (4,4 mmol). El producto bruto se purifica mediante

cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:1) y se obtienen 1,2 g del producto esperado 106b (98 %).

Estadio B: Preparación de 107b



- 5 Se procede según el « procedimiento general B », se desprotegen 1,2 g del producto 106b (4,31 mmol, 1,0 eq.). El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano – NH₃ 7N en metanol (gradiente de 0 % a 20 % de NH₃ 7N en metanol) y se obtiene 1,0 g de producto esperado 107b (100 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 178,18 [C₁₀H₁₃N₂+H]⁺ (m/z)

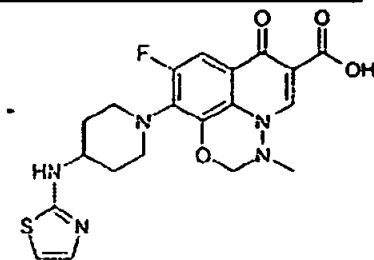
- 10 Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[4-(piracina-2-ilamino)-piperidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (108b)

- Según el « procedimiento general A », se acoplan 530 mg "UBE-4" (1,88 mmol, 1,0 eq.) con 1,0 g del producto 107b (5,54 mmol, 3,0 eq.) y 0,41 ml de N-metilmorfolina (3,76 mmol, 2,0 eq.). El residuo se tritura en metanol caliente, se obtiene una muestra analítica
15 mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 2,5 % a 5 % de metanol) obteniéndose el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (80 mg, 10 %).

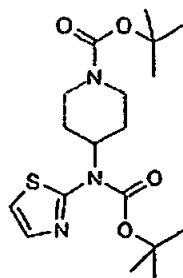
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 440,1 [C₂₂H₂₂N₅O₄+H]⁺ (m/z)

F = 264°C (descomposición)

- 20 Ejemplo 43: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[4-(tiazol-2-ilamino)-piperidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (111)



Estadio A: Preparación de 109

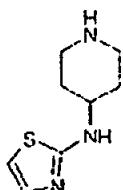


25

A una solución a 0°C de 4-hidroxi-1-piperidina-carboxilato de tert-butilo (1,5 g, 7,45 mmol, 1,2 eq.) en 20 ml de THF, se añaden 2,4 g de trifenilfosfina (9,31 mmol, 1,5 eq.). Después de disolverse, se añaden gota a gota 4 ml de azo-dicarboxilato en dietilo en

tolueno al 40 % (9,31 mmol, 1,5 eq.), y después 1,2 g de ácido tiazol-2-il-carbámico, tert-butil éster (5,99 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se concentra en seco el medio de reacción a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la
5 mezcla ciclohexano-acetato de etilo (95:5 a 85:15) y se obtiene el producto 109 bajo la forma de una goma incolora (1,95 g, 85 %).

Estadio B: Preparación de 110



Se disuelven 1,95 g del producto 109 (5,08 mmol) en 10 ml de acetato de etilo y se
10 añaden 10 ml de HCl 4N en dioxano. El medio se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas y después a 60°C durante 1 hora en presencia de unas gotas de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 5 % a 10 % de metanol) y después con diclorometano-NH₃ 7N en metanol
15 (gradiente de 20 % a 50 % de NHC₃ 7N en metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido blanco (875 mg, 93 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 184,18 [C₈H₁₃N₃S+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[4-(tiazol-2-ilamino)-piperidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (111)

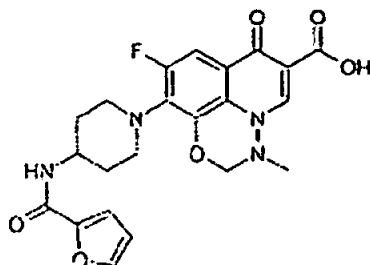
Se procede según el « procedimiento general A » y se acoplan 336 mg de "UBE-4" (1,19 mmol, 1,0 eq.) con 875 mg del producto 110 (4,77 mmol, 4,0 eq.) y 1 ml de N-metilmorfolina. El residuo se tritura en agua y se filtra. Se obtienen 227 mg de producto bruto. Se obtiene una muestra analítica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (gradiente de 2,5 % a 5 % de metanol) y se obtiene el
25 producto esperado bajo la forma de un sólido beige (36 mg, 7 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 80 % ACN en H₂O): > 99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 445,9 [C₂₀H₂₀FN₅O₄S+H]⁺ (m/z)

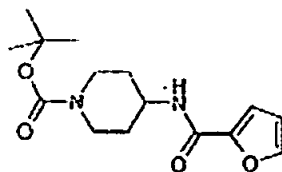
F = 280°C

30 Ejemplo 44: Ácido 8-fluoro-9-{4-[(furan-2-carbonil)-amino]-piperidina-1-il}-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (114)



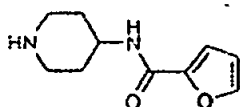
Estadio A: Preparación de 112

7



Se procede según el « procedimiento general C » y se obtiene el producto 112 partiendo de 3,7 g de 4-Amino-1-Boc-piperidina (18,60 mmol, 1,0 eq.), 5,1 g de EDCI (27,88 mmol, 1,5 eq.), 3,61 g de HOBt (27,88 mmol, 1,5 eq.) y 2,5 g de ácido furan-2-carboxílico (22,30 mmol, 1,2 eq.). El medio de reacción se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico en agua y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (8:2 a 0:1) y se obtiene el producto 112 esperado bajo la forma de un aceite incoloro (5,1 g, 97 %).

10 Estadio B: Preparación de 113



Se procede según el « procedimiento general B », para desproteger 5,1 g del producto 112 (17,32 mmol, 1,0 eq.). El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol al 10 % y a continuación diclorometano – NH₃ 7N en metanol (gradiente de 10 % a 30 % de NH₃ 7N en metanol), y se obtiene el producto 113 esperado bajo la forma de una espuma blanca (3,0 g, 89 %).

Estadio C: Ácido 8-fluoro-9-{4-[(furan-2-carbonyl)amino]-piperidina-1-il}-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (114)

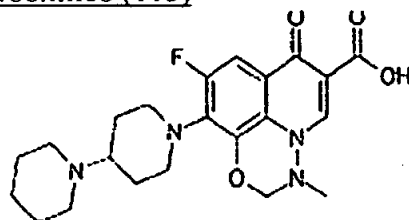
Se procede según el « procedimiento general A » y se acoplan 340 mg de "UBE-4" (1,20 mmol, 1,0 eq.) con 700 mg del producto 113 (3,60 mmol, 3,0 eq.) y 1 ml de N-metilmorfolina. El residuo se tritura en metanol caliente y se filtra, obteniéndose el producto esperado bajo la forma de un sólido beige (175 mg, 32 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 80 % ACN en H₂O): > 90 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 457,0 [C₂₂H₂₁FN₅O₆+H]⁺⁺ (m/z)

F = 293-295°C

Ejemplo 45: Ácido 9-{[1,4']bipiperidinil-1'-il}-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (115)



Se procede según el « procedimiento general A » y se acoplan 391 mg de "UBE-4" (1,39 mmol, 1,0 eq.) con 700 mg de (N-(4-piperidino)piperidina (disponible en el mercado) (4,16 mmol, 3,0 eq.) en 5 ml de piridina y 0,3 ml de N-metilmorfolina (2,77 mmol, 2,0 eq.). El medio de reacción se evapora y se concentra en seco a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla de

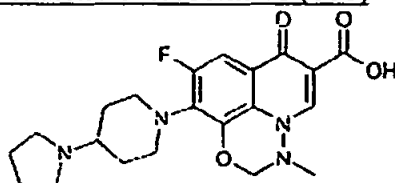
diclorometano-metanol (gradiente de 2,5 % a 10 % de metanol). El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un producto amarillo (65 mg, 11 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 80 % ACN en H₂O): > 99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 431,27 [C₂₂H₂₇FN₄O₄+H]⁺ (m/z)

F = 249°C (descomposición)

Ejemplo 46: Ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-(4-(pirrolidina-1-il)-piperidina-1-il)-2.3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (116)



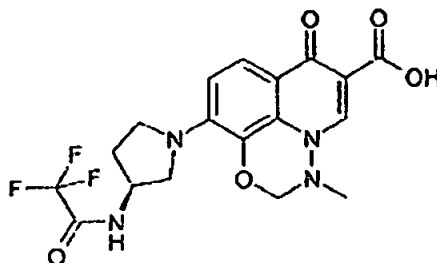
Se procede según el « procedimiento general A » y se acoplan 300 mg de "UBE-4" (1,06 mol, 1,0 eq.) con 500 mg de (4-(1-pirrolidinil)piperidina (disponible en el mercado) (3,24 mmol, 3,0 eq.) en 5 ml de N-metilmorfolina. El medio de reacción se concentra in vacuo a presión reducida y el residuo se tritura en metanol blanco para dar el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (240 mg, 54 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 80 % ACN en H₂O): >99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 417,0 [C₂₁H₂₅FN₄O₄+H]⁺ (m/z)

F = 267-269°C

Ejemplo 47: ácido 3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (117)



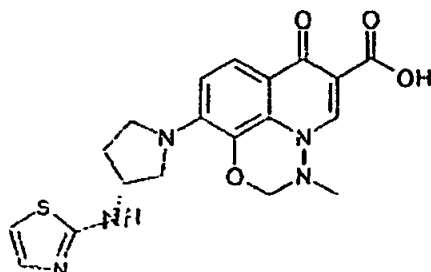
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 117 a partir del producto 8-des-fluoro-9-fluoro correspondiente (preparado según el procedimiento descrito en US-4 801 584) (100 mg, 0,038 mmol, 1,0 eq.) y del producto 56e (340 mg, 1,15 mmol, 3,0 eq.) en 2,5 ml de piridina anhidra y 0,2 ml de N-metilmorfolina (1,82 mmol, 4,8 eq.). El medio de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se recoge en metanol en ebullición. El compuesto esperado se obtiene tras el filtrado y el secado bajo la forma de un sólido amarillo (25 mg, 15 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 427,05 [C₁₈H₁₇F₃N₄O₅+H]⁺ (m/z)

F = 310°C (descomposición).

Ejemplo 48: Ácido 3-metil-6-oxo-9-[(R)-3-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2.3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (118)



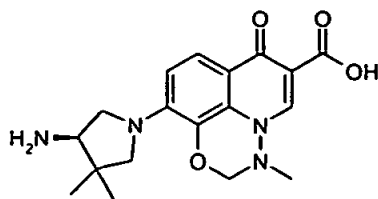
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 118 a partir del producto 8-des-fluoro-9-fluoro correspondiente (preparado según el procedimiento descrito en US-4 801 584) (100 mg, 0,038 mmol, 1,0 eq.) y del producto 35b (480 mg, 1,21 mmol, 3,2 eq.) en 2,5 ml de piridina anhidra y 0,2 ml de N-metilmorfolina (1,82 mmol, 4,8 eq.). El medio de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se recoge en metanol en ebullición y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (20 mg, 13 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 414,0 [C₁₉H₁₉N₅O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 275°C (descomposición).

Ejemplo 49: ácido 9-((R)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico



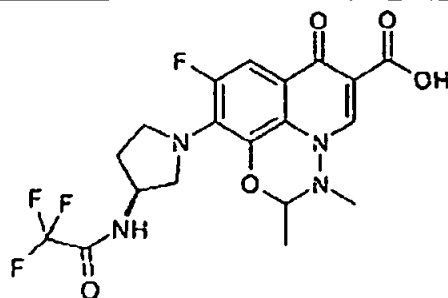
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto X a partir del producto 8-des-fluoro-9-fluoro correspondiente (preparado según el procedimiento descrito en US-4 801 584) (80 mg, 0,30 mmol, 1,0 eq.) y del producto 56e (200 mg, 1,33 mmol, 4,4 eq.) en 3 ml de piridina anhidra y 0,3 ml de N-metilmorfolina (2,73 mmol, 9,0 eq.). El medio de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se tritura en metanol y después se filtra mediante cromatografía en capa fina preparativa. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (11 mg, 12 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

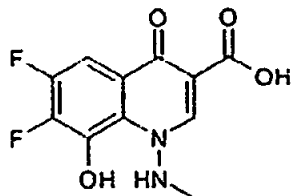
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 359,0 [C₁₈H₂₂N₄O₄+H]⁺ (m/z)

F = 258°C (descomposición).

Ejemplo 50: ácido 8-fluoro-2-metil-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (121)

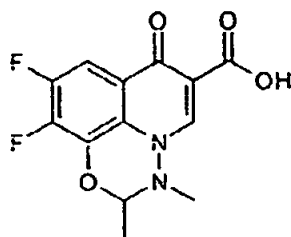


M

Estadio A: Preparación de 119

Se agita una suspensión de « UBE4 » (10 g, 35,43 mmol, 1,0 eq.) en 200 ml de una solución 5N de hidróxido sódico en agua a 95°C durante 6 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y luego se añade una solución 6N de ácido clorhídrico en agua hasta su precipitación. El precipitado se filtra y se lava con agua y después con éter etílico, se seca y se obtiene el compuesto esperado bajo la forma de un sólido blanco (9,1 g, 95 %).

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 271,0 [C₁₁H₈F₂N₂O₄+H]⁺ (m/z)

Estadio B: Preparación de 120

En un tubo sellado, se ponen en suspensión 1,5 g del producto 119 (5,55 mmol, 1,0 eq.) y 40 ml de acetaldehído (715 mmol) en 100 ml de dioxano anhidro. Se agita la mezcla de reacción a 110 °C durante 18 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se filtra el precipitado, se lava con etanol y a continuación con éter etílico y se seca. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido blanco (1,1 g, 69 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 297,0 [C₁₃H₁₀F₂N₂O₄+H]⁺ (m/z)

Estadio C: Ácido 8-fluoro-3-metil-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(2,2,2-trifluoro-acetil-amino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

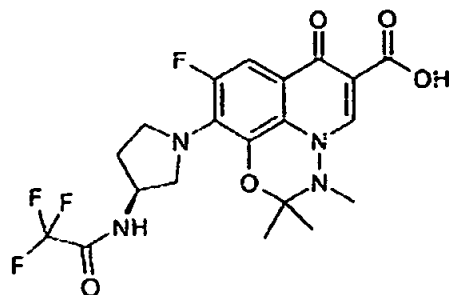
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto buscado a partir de 100 mg de producto 120 (0,34 mmol, 1,0 eq.) y del producto 56e (300 mg, 1,01 mmol, 3,0 eq.) en 2 ml de piridina anhidra y 0,2 ml de N-metilmorfolina (1,82 mmol, 5,0 eq.). El medio de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se recoge en metanol. Se filtra y se seca y el producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (54 mg, 35 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

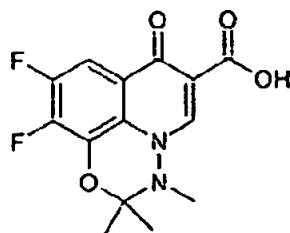
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 459,3 [C₁₉H₁₈F₄N₄O₅+H]⁺ (m/z)

F = 242-245°C

Ejemplo S1: ácido 8-fluoro-2,2-dimetil-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (123)



Estadio A: Preparación de 122



Utilizando el procedimiento descrito para la preparación de 120, se obtiene el producto 122 a partir de 500 mg del producto 119 (1,85 mmol, 1,0 eq.) y de 6,2 ml de acetona anhidra (89 mmol) en 20 ml de dioxano anhidro. La mezcla de reacción se evapora a presión reducida. El residuo se tritura en metanol en ebullición, se filtra y se seca. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido blanco (610 mg, 100 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 311,1 [C₁₄H₁₂F₂N₂O₄+H]⁺ (m/z)

Estadio B: ácido 8-fluoro-2,2-dimetil-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

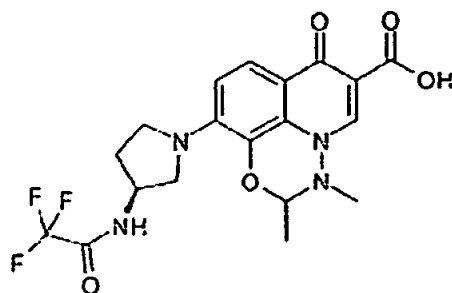
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto buscado a partir de 100 mg de producto 122 (0,32 mmol, 1,0 eq.) y del producto 56e (280 mg, 0,96 mmol, 3,0 eq.) en 2 ml de piridina anhidra y 0,2 ml de N-metilmorfolina (1,82 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y después se tritura en éter etílico. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (35 mg, 23 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

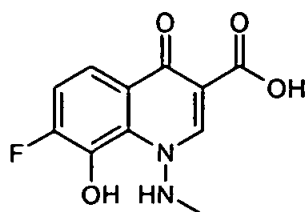
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 473,2 [C₂₀H₂₀F₄N₄O₅+H]⁺ (m/z)

F = 217-219°C

Ejemplo 52: ácido 2-metil-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (126)

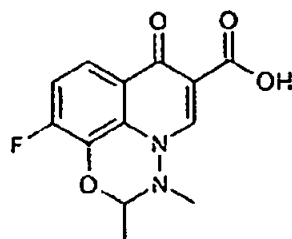


Estadio A: Preparación de 124



El compuesto se ha preparado según el procedimiento descrito en la patente US4801584.

Estadio B: Preparación de 125



Utilizando el procedimiento descrito para la preparación de 120, se obtiene el producto buscado a partir de 400 mg del producto 124 (1,43 mmol, 1,0 eq.) y de 12,0 ml de acetaldehído (214 mmol) en 30 ml de dioxano anhidro. El medio de reacción se evapora a presión reducida. El residuo se tritura en metanol en ebullición, se filtra y se seca. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido marrón (305 mg, 77 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 279,0 [C₁₃H₁₁FN₂O₄+H]⁺ (m/z)

Estadio C: ácido 2-metil-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

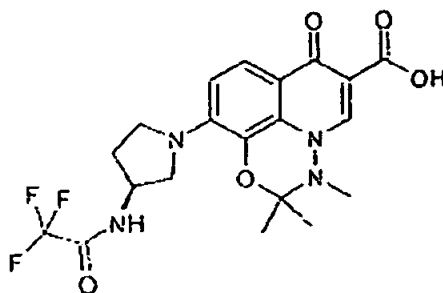
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 126 a partir de 100 mg de producto 125 (0,36 mmol, 1,0 eq.) y del producto 56e (210 mg, 1,95 mmol, 2,9 eq.) en 2 ml de piridina anhidra y 0,2 ml de N-metilmorfolina (1,82 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se tritura en el éter etílico y después se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (21 mg, 13 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

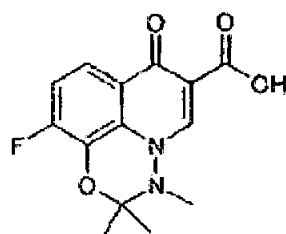
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 441,2 [C₁₉H₁₉F₃N₄O₅+H]⁺ (m/z)

F = 260°C

Ejemplo 53: ácido 2,2-dimetil-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (128)



Estadio A: Preparación de 127



Utilizando el procedimiento descrito para la preparación de 120, se obtiene el producto 127 a partir de 400 mg del producto 124 (1,43 mmol, 1,0 eq.) y de 4 ml de acetona anhidra (57,3 mmol) en 30 ml de dioxano anhidro. El medio de reacción se evapora a presión reducida. El residuo se tritura en metanol en ebullición, se filtra y se seca. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido marrón (338 mg, 70 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 293,1 [C₁₄H₁₃FN₂O₄+H]⁺ (m/z)

Estadio B: ácido 2,2-dimetil-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

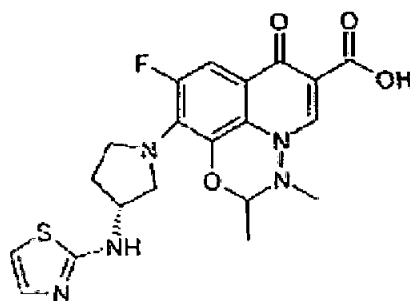
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 128 a partir de 110 mg de producto 127 (0,38 mmol, 1,0 eq.) y del producto 56e (340 mg, 1,15 mmol, 3,0 eq.) en 2 ml de piridina anhidra y 0,2 ml de N-metilmorfolina (1,82 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se tritura en metanol y después se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (20 mg, 12 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 455,1 [C₂₀H₂₁F₃N₄O₅+H]⁺ (m/z)

F = 283°C

Ejemplo 54: Ácido 8-fluoro-2-metil-3-metil-6-oxo-9-[(R)-3-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (129)



Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 129 a partir del producto 120 (300 mg, 1,01 mmol, 1,0 eq.) y del producto 35b (620 mg, 3,03 mmol, 3,0 eq.) en 6 ml de piridina anhidra y 0,6 ml de N-metilmorfolina (5,05 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla de diclorometano-metanol (gradiente de 0 % a 5 % de metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (50 mg, 15 %).

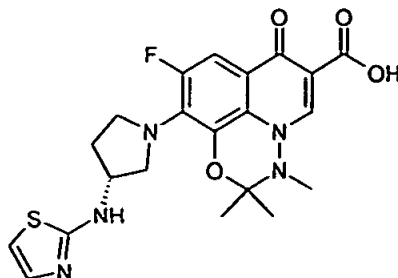
HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 446,0 [C₂₀H₂₀FN₅O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 224-226°C

26

Ejemplo 55: ácido 8-fluoro-2,2,3-trimetil-6-oxo-9-[(R)-3-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (130)



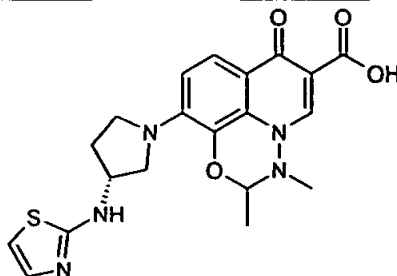
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 130 a partir de 200 mg de producto 112 (0,64 mmol, 1,0 eq.) y del producto 35b (770 mg, 1,93 mmol, 3,0 eq.) en 4 ml de piridina anhidra y 0,35 ml de N-metilmorfolina (3,20 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y después mediante cromatografía en capa fina preparativa. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (8 mg, 3 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >90 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 460,10 [C₂₁H₂₂FN₅O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 235-237°C

Ejemplo 56: ácido 2,3-dimetil-6-oxo-9-[(R)-3-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (131)



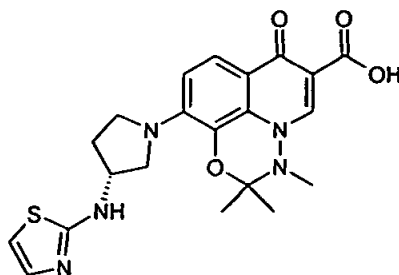
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 131 a partir de 190 mg de producto 125 (0,36 mmol, 1,0 eq.) y del producto 35b (860 mg, 2,16 mmol, 3,2 eq.) en 5 ml de piridina anhidra y 0,5 ml de N-metilmorfolina (4,55 mmol, 6,7 eq.). La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se tritura en éter etílico y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (100:0 a 96:4) y se obtiene el producto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (20 mg, 7 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 428,0 [C₂₀H₂₁N₅O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 260-263°C

Ejemplo 57: ácido 2,2,3-trimetil-6-oxo-9-[(R)-3-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (132)



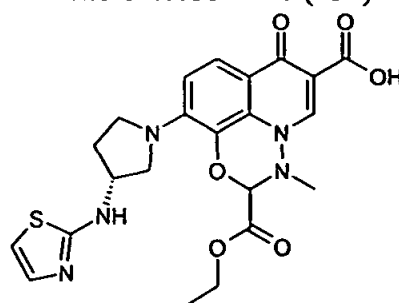
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 132 a partir de 200 mg de producto 127 (0,68 mmol, 1,0 eq.) y del producto 35b (870 mg, 2,19 mmol, 3,2 eq.) en 5 ml de piridina anhidra y 0,5 ml de N-metilmorfolina (4,55 mmol, 6,7 eq.). La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se tritura en metanol y después se purifica mediante cromatografía en capa fina preparativa. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (21 mg, 7 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

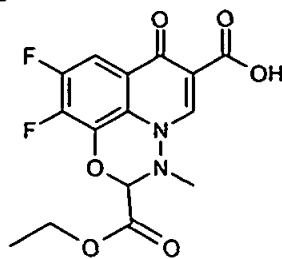
MS (ESI⁺) (+0,1 %, HCOOH) 442,0 [C₂₁H₂₃N₅O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 287°C (descomposición).

Ejemplo 58: ácido 2,2,3-trimetil-6-oxo-9-[(R)-3-(thiazol-2-ylamino)pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (134)



Estadio A: preparación de 133



Utilizando el procedimiento de preparación de 120, se obtiene el producto 133 a partir de 2,0 g de producto 119 (7,40 mmol, 1,0 eq.), de 6,6 ml de dietoxi acetato de etilo (89 mmol) y de 0,5 ml de ácido trifluoroacético (6,70 mmol, 0,9 eq.) en 80 ml de dioxano anhidro. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido blanco (2,0 g, 76 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >85 %

MS (ESI⁺) (+ 0.1% HCOOH): 355,1 [C₁₅H₁₂ F₂N₂O₆+H]⁺ (m/z)

Estadio B: ácido 2,2,3-trimetil-6-oxo-9-[(R)-3-(thiazol-2-ylamino)pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 134 a partir de 300 mg de producto 133 (0,84 mmol, 1,0 eq.) y del producto 35b (720 mg, 2,42 mmol, 3,0 eq.) en 6 ml de piridina anhidra y 0,45 ml de N-metilmorfolina (4,20 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se tritura en metanol y

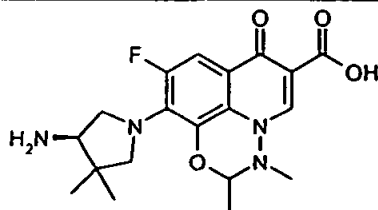
después se purifica mediante cromatografía en capa fina preparativa. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (13 mg, 3 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >95 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH) 504,05 [C₂₂H₂₂FN₅O₆S+H]⁺ (m/z)

F = 287°C

Ejemplo 59: ácido 9-((R)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidina-1-il)-8-fluoro-2,3-dimetil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (135)



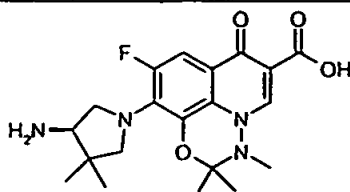
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 135 a partir del producto 120 (230 mg, 0,78 mmol, 1,0 eq.) y del producto 74b (200 mg, 1,33 mmol, 1,7 eq.) en 1 ml de piridina anhidra y 2 ml de acetonitrilo anhidro en presencia de DABCO (250 mg, 2,23 mmol, 2,9 eq.). El medio de reacción se filtra y el precipitado se lava con acetonitrilo. El sólido obtenido se tritura en metanol y se lava con metanol y después éter etílico. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (105 mg, 34 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >90 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 391,0 [C₁₉H₂₃FN₄O₄+H]⁺ (m/z)

F = 212-214°C

Ejemplo 60: ácido 9-((R)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-8-fluoro-2,2,3-trimetil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (136)



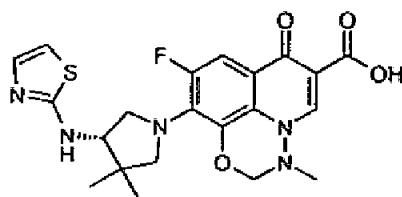
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 136 a partir de 220 mg del producto 112 (0,71 mmol, 1,0 eq.) y del producto 74b (200 mg, 1,33 mmol, 1,9 eq.) en 4 ml de piridina anhidra y 2 ml de acetonitrilo anhidro en presencia de DABCO (250 mg, 2,23 mmol, 3,1 eq.). El medio de reacción se filtra y el precipitado se lava con acetonitrilo. El sólido obtenido se tritura en metanol y se lava con metanol y después éter etílico. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (110 mg, 38 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >90 %

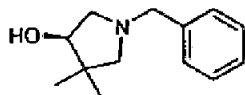
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 405,0 [C₂₀H₂₅FN₄O₄+H]⁺ (m/z)

F = 255-257°C

Ejemplo 61: ácido 9-[(S)-3,3-dimetil-4-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (141)

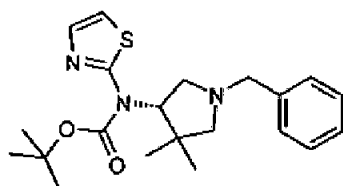


Estadio A: preparación de 137



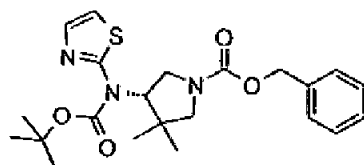
137 se ha preparado según el procedimiento descrito por Di Cesare et al, J Med Chem 1992, 35, (22), 4205-13, partiendo de la (S)-pantolactona.

Estadio B: preparación de 138



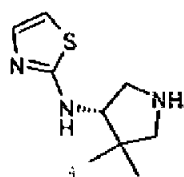
El compuesto 138 se obtiene siguiendo el procedimiento descrito en la preparación del producto 8a, sustituyendo el producto 6 por el producto 137. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (10:0 a 9:1) y se obtiene el producto 138 bajo la forma de una espuma marrón (385mg, 25%).

Estadio C: preparación de 139



Se disuelve el producto 138 (380 mg, 0,98 mmol, 1,0 eq.) en 5 ml de cloroformo anhidro y se añade 0,28 ml de bencilcloroformato (1,99 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agita a 60°C durante 8 horas. El medio de reacción se diluye con diclorometano y se lava con una solución saturada en hidrogenocarbonato de sodio. Los extractos orgánicos aislados se secan y el solvente se evapora a presión reducida. Se obtiene el producto esperado bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (10:0 a 9:1) y se obtiene el producto 139 esperado bajo la forma de un aceite amarillo pálido (307 mg, 70 %).

Estadio D: preparación de 140



Se disuelve el producto 139 (300 mg, 0,70 mmol, 1,0 eq.) y de yoduro de sodio (420 mg, 2,80 mmol, 4,0 eq.) en 5 ml de acetonitrilo anhidro. A continuación se añaden gota a

f

gota 0,35 ml de clorotrimetil silano (2,77 mmol, 4,0 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El medio de reacción se diluye con 5 ml de metanol y a continuación el solvente se evapora a presión reducida. Se obtiene el producto esperado bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (10:0 a 9:1) seguida de una columna SCX y se obtiene el producto 140 esperado bajo la forma de un aceite marrón (85 mg, 61 %).

Estadio E: ácido 9-[(S)-3,3-dimetil-4-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

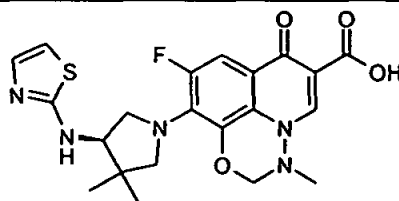
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 141 a partir de 65 mg de «UBE-4 » (0,23 mmol, 1,0 eq.) y del producto 140 (80 mg, 0,41 mmol, 2,0 eq.) en 0,5 ml de piridina anhidra y 1 ml de acetonitrilo en presencia de DABCO (50 mg, 0,45 mmol, 2,0 eq.). El medio de reacción se filtra y el precipitado se lava con acetonitrilo. El sólido obtenido se tritura en metanol y se lava con metanol y después éter etílico. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (23 mg, 22 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >95 %

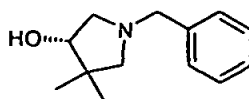
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 460,5 [C₂₁H₂₂FN₅O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 265°C (descomposición).

Ejemplo 62: ácido 9-[(R)-3,3-dimetil-4-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (146)

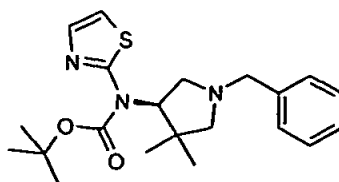


Estadio A: preparación de 142

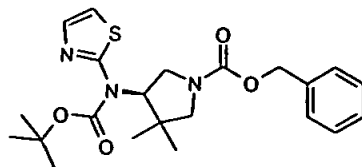


142 se ha preparado según el procedimiento descrito por Di Cesare et al, J Med Chem 1992, 35, (22), 4205-13, partiendo de la (R)-pantolactona.

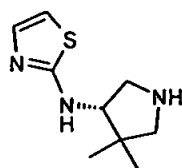
Estadio B: preparación de 143



El compuesto 143 se obtiene siguiendo el procedimiento descrito en la preparación de 8a, sustituyendo el producto 6 por el producto 142. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (10:0 a 93:7) y se obtiene el producto 143 bajo la forma de un aceite amarillo (865 mg, 22%).

Estadio C: preparación de 144

Utilizando el procedimiento de preparación de 139, se obtiene el producto 144 a partir de 143 (860 mg, 1,13 mmol, 1,0 eq.). Se obtiene el producto esperado bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (10:0 a 9:1) y se obtiene el producto 144 esperado bajo la forma de un aceite incoloro (445 mg, 91 %).

Estadio D: preparación de 145

Utilizando el procedimiento de preparación de 140, se obtiene el producto 145 a partir del 144 (420 mg, 0,97 mmol, 1,0 eq.). Se obtiene el producto esperado bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (10:0 a 9:1) seguida de una columna SCX y se obtiene el producto 140 esperado bajo la forma de un aceite incoloro (165 mg, 86 %).

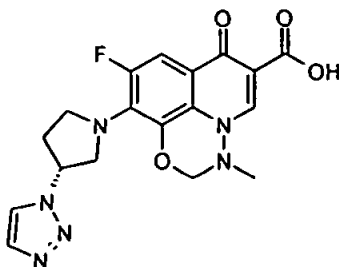
Estadio E: ácido 9-[(R)-3,3-dimetil-4-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 146 a partir de 115 mg de «UBE-4 » (0,41 mmol, 1,0 eq.) y del producto 145 (160 mg, 0,81 mmol, 2,0 eq.) en 1 ml de piridina anhidra y 2 ml de acetonitrilo anhidro en presencia de DABCO (90 mg, 0,80 mmol, 2,0 eq.). El medio de reacción se filtra y el precipitado se lava con acetonitrilo. El sólido obtenido se tritura en metanol y se lava con metanol y después éter etílico. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (67 mg, 36 %).

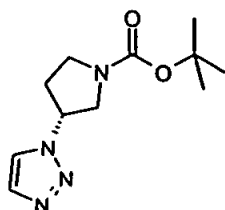
HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >95 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 460,53 [C₂₁H₂₂FN₅O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 271-273°C

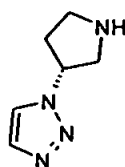
Ejemplo 63: ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(R)-3-[1,2,3]triazol-1-il-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (149)

Estadio A: preparación de 147



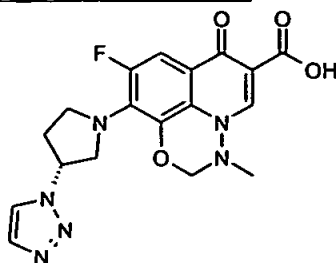
El producto se prepara según el procedimiento descrito en US 2003/0225107, sustituyendo la 5(R)-azidometil-3-[4-(1-cianociclopropan-1-il)fenil]oxazolidin-2-ona por el ácido 3-(S)-azido-pirrolidina-1-il carbámico, tert-butil éster (1,1 g, 5,20 mmol, 1,0 eq.). El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-metanol (100:0 a 97:3) y se obtiene 142 bajo la forma de un aceite naranja (681 mg, 55 %).

Estadio B: preparación de 14



Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 4c, sustituyendo el producto 3c por el producto 147 (680 mg, 2,85 mmol, 1,0 eq.) con 17 ml de HCl 4N en dioxano. El producto bruto obtenido se utiliza a continuación sin purificación posterior.

Estadio C: ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-((R)-3-[1.2.3]triazol-1-il-pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico



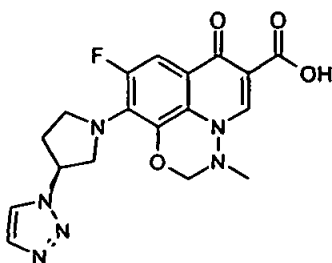
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5c, sustituyendo el producto 4c por el producto 148 (400 mg, 2,30 mmol, 4,0 eq.). El medio de reacción se evapora a presión reducida. El resultado se tritura en metanol y después se purifica mediante cromatografía en capa fina preparativa. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (20 mg, 22 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 95 %

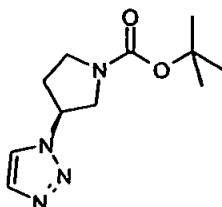
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 401,4 [C₁₈H₁₇FN₆O₄+H]⁺ (m/z)

F = 235°C (descomposición)

Ejemplo 64: ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-((S)-3-[1.2.3]triazol-1-il-pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (152)

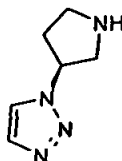


Estadio A: preparación de 150



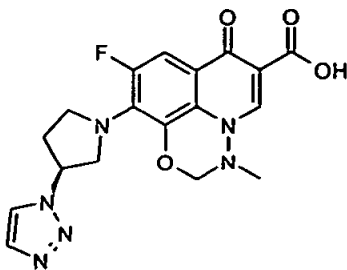
El producto se prepara según el procedimiento descrito en US 2003/0225107, sustituyendo la 5(R)-azidometil-3-[4-(1-cianociclopropan-1-il)fenil]oxazolidin-2-ona por el ácido 3-(R)-azido-pirrolidina-1-il carbámico, tert-butil éster (1,1 g, 5,2 mmol, 1,0 eq.). El producto bruto se utiliza a continuación sin purificación posterior (550 mg, 44%).

Estadio B: preparación de 151



Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 4c, sustituyendo el producto 3c por el producto 150 (550 mg, 2,30 mmol, 1,0 eq.) con 14 ml de HCl 4N en dioxano. El producto bruto obtenido se utiliza a continuación sin purificación posterior.

Estadio C: ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-((S)-3-[1,2,3]triazol-1-il-pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico



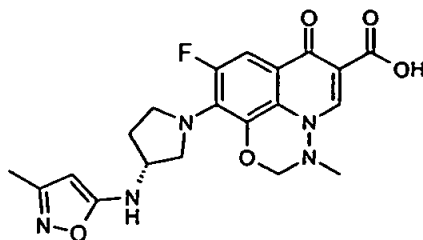
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5c, sustituyendo el producto 4c por el producto 151 (400 mg, 2,30 mmol, 4,0 eq.). El medio de reacción se evapora a presión reducida. El resultado se tritura en metanol y después se purifica mediante cromatografía en capa fina preparativa. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (30 mg, 33 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): > 90 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 401,4 [C₁₈H₁₇FN₆O₄+H]⁺ (m/z)

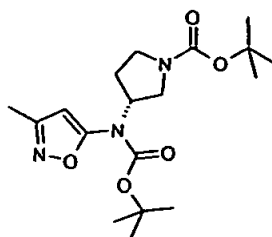
F = 235°C (descomposición)

Ejemplo 65: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-[(R)-(3-metil-isoxazol-5-ilamino)-pirrolidin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (155)



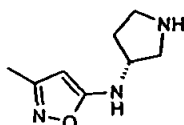
5

Estadio A: preparación de 153



Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación del producto 8a, sustituyendo el ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster por el ácido 3-(S)-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (1,0 g, 5,34 mmol, 1,2 eq.) y producto 7a por el ácido 5-metil-isoxazol-3-il carbámico, tert-butil éster (880 mg, 4,4 mmol, 1,0 eq.). El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 8:2) y se obtiene el producto 148 bajo la forma de un aceite rosa pálido (760 mg, 43%).

Estadio B: Preparación de 154



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación del producto 4a, sustituyendo el producto 3a por el producto 153 (720 mg, 1,96 mmol, 1,0 eq.) con 2 ml de ácido trifluoroacético en 20 ml de diclorometano. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 0% a 10% de NH₃ 7N en metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite marrón (53 mg, 16 %).

Estadio C: ácido 8-fluoro-3-metil-9-[(R)-(3-metil-isoxazol-5-ilamino)-pirrolidin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 155 a partir de 50 mg de «UBE-4 » (0,18 mmol, 1,0 eq.) y del producto 154 (50 mg, 0,30 mmol, 1,7 eq.) en 0,5 ml de piridina anhidra y 1 ml de acetonitrilo anhidro en presencia de DABCO (50 mg, 0,45 mmol, 2,5 eq.). El medio de reacción se evapora y el sólido obtenido se tritura en metanol y se lava con metanol y después con éter etílico. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (53 mg, 68 %).

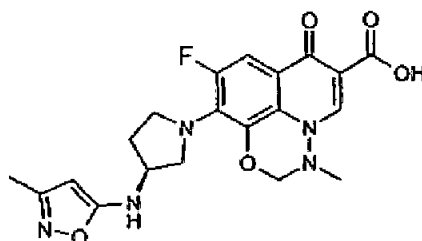
HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >95 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 430,5 [C₂₀H₂₀FN₅O₅+H]⁺ (m/z)

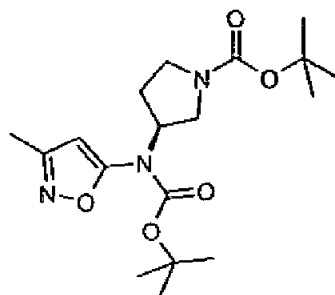
F = 255-257°C

5

Ejemplo 66: ácido 8-fluoro-3-metil-9-[(S)-(3-metil-isoxazol-5-ilamino)-pirrolidin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (158)

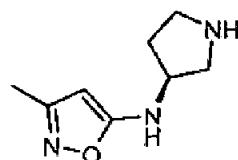


10 Estadio A: preparación de 156



Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 8a, sustituyendo el ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster por el ácido 3-(R)-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (1,0 g, 5,34 mmol, 1,2 eq.) y producto 7a por el ácido 5-metil-isoxazol-3-il carbámico, tert-butil éster (880 mg, 4,4 mmol, 1,0 eq.). El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 8:2) y se obtiene el producto 151 bajo la forma de un aceite incoloro (840 mg, 46%).

20 Estadio B: Preparación de 157



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación del producto 4a, sustituyendo el producto 3a por el producto 156 (800 mg, 2,18 mmol, 1,0 eq.) con 2ml de ácido trifluoroacético en 20 ml de diclorometano. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla diclorometano-NH₃ 7N en metanol (gradiente de 0% a 10% de NH₃ 7N en metanol). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite marrón (178 mg, 49 %).

Estadio C: ácido 8-fluoro-3-metil-9-[(S)-(3-metil-isoxazol-5-ilamino)-pirrolidin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

25

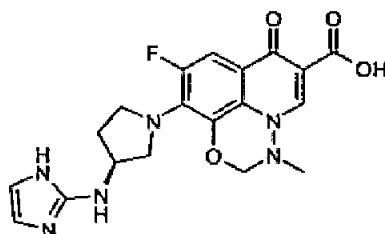
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 158 a partir de 150 mg de «UBE-4 » (0,53 mmol, 1,0 eq.) y del producto 157 (170 mg, 1,02 mmol, 1,9 eq.) en 1 ml de piridina anhidra y 2 ml de acetonitrilo anhidro en presencia de DABCO (150 mg, 1,34 mmol, 2,5 eq.). El medio de reacción se evapora y el sólido obtenido se tritura en metanol y se lava con metanol y después con éter etílico. El producto esperado se

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >95 %

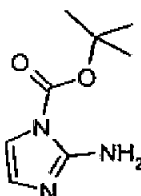
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 430,4 [C₂₀H₂₀FN₅O₅+H]⁺ (m/z)

F = 255-257°C

Ejemplo 67: ácido 8-fluoro-9-[(S)-3-(1H-imidazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (163)

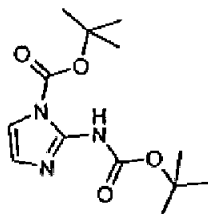


Estadio A: preparación de 159



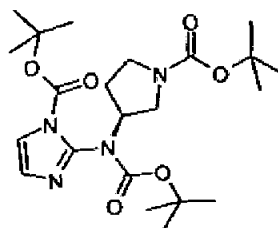
A una solución de sulfato de 2-amino-imidazol (10,0 g, 37,84 mmol, 1,0 eq.) en 100 ml de una solución en agua de hidróxido sódico (1N) se añade una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (16,5 g, 75,60 mmol, 2,0 eq.) en 100 ml de diclorometano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La fase orgánica se aísla a continuación por decantación, se lava con agua, se seca y se concentra a presión reducida. El producto obtenido bajo la forma de un sólido rosa (11,2 g, cuant.) se utiliza sin purificación posterior.

Estadio B: preparación de 160

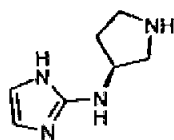


Utilizando el procedimiento de preparación de 7a, se obtiene el producto 160 a partir del 159 (11,2 g, 37,84 mmol, 1,0 eq.). Se obtiene el producto esperado bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (10:0 a 4:6) y se obtiene el producto 160 esperado bajo la forma de un sólido amarillo (3,7 g, 35 %).

24

Estadio C: preparación de 161

Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 8a, sustituyendo el ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster por el ácido 3-(R)-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (545 mg, 2,91 mmol, 1,5 eq.) y el producto 7a por el producto 160 (550 mg, 1,94 mmol, 1,0 eq.). El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 7:3) y se obtiene el producto 161 bajo la forma de un aceite incoloro (455 mg, 52%).

Estadio D: preparación de 162

Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación del producto 4a, sustituyendo el producto 3a por el producto 161 (450 mg, 0,99 mmol, 1,0 eq.) con 0,8 ml de ácido trifluoroacético en 10 ml de diclorometano. El medio se coevapora con metanol y se tritura en éter etílico. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un polvo blanco (325 mg, 66 %).

Estadio E: ácido 8-fluoro-9-[(S)-3-(1H-imidazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

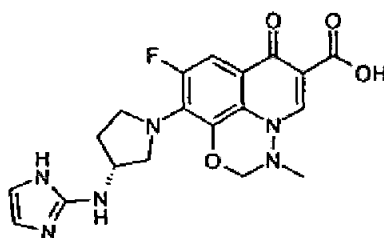
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 163 a partir de 100 mg de «UBE-4 » (0,35 mmol, 1,0 eq.) y del producto 162 (305 mg, 0,62 mmol, 1,8 eq.) en 1 ml de piridina anhidra y 2 ml de acetonitrilo anhidro en presencia de DABCO (80 mg, 0,71 mmol, 2,0 eq.). El medio de reacción se coevapora con metanol. El residuo obtenido se purifica en una columna SCX y el sólido obtenido se tritura en metanol en caliente y se filtra. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (24 mg, 16 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

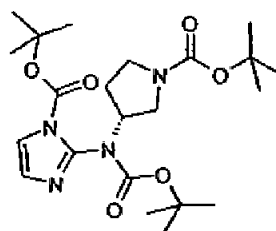
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 415,48 [C₁₉H₁₉FN₆O₄+H]⁺ (m/z)

F = 245°C (descomposición).

Ejemplo 68: ácido 8-fluoro-9-[(R)-3-(1H-imidazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

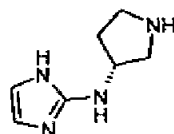


Estadio A: preparación de 164



Se utiliza el procedimiento descrito para la preparación de 8a, sustituyendo el ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster por el ácido 3-(S)-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster (990 mg, 5,29 mmol, 1,5 eq.) y el producto 7a por el producto 160 (1,0 g, 3,53 mmol, 1,0 eq.). El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 6:4) y se obtiene el producto 164 bajo la forma de una espuma blanca (1,2 g, 75%).

Estadio B: preparación de 165



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4a, sustituyendo el producto 3a por el producto 164 (675 mg, 1,49 mmol, 1,0 eq.) con 1,2 ml de ácido trifluoroacético en 15 ml de diclorometano. El medio se coevapora con metanol y se tritura en éter etílico. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un polvo blanco (484 mg, 66 %).

Estadio C: ácido 8-fluoro-9-[(R)-3-(1H-imidazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 166 a partir de 140 mg de «UBE-4 » (0,50 mmol, 1,0 eq.) y del producto 165 (460 mg, 0,93 mmol, 1,9 eq.) en 1,5 ml de piridina anhidra y 3 ml de acetonitrilo anhidro en presencia de DABCO (110 mg, 0,98 mmol, 2,0 eq.). El medio de reacción se coevapora con metanol. El residuo obtenido se purifica en una columna SCX y a continuación en una columna de Séphadex® LH-20. El sólido obtenido se tritura en agua, en metanol y después en éter etílico. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (44 mg, 21%).

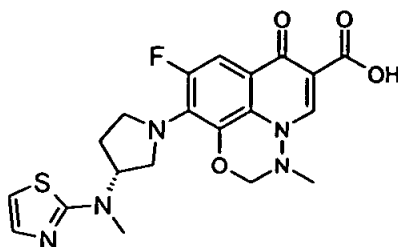
HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >95 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 415,49 [C₁₉H₁₉FN₆O₄+H]⁺ (m/z)

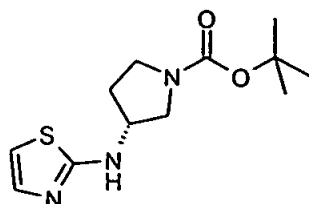
F = 225°C (descomposición).

Ejemplo 69: ácido 8-fluoro-3-metil-9-[(R)-3-(metil-tiazol-2-il-amino)-pirrolidin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (170)

91

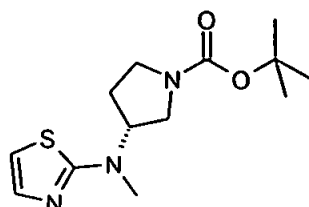


Estadio A: preparación de 167



Utilizando el procedimiento de preparación de 7a, se obtiene el producto 167 a partir
 5 del 35b (500 mg, 1,26 mmol, 1,0 eq.). El producto bruto se utiliza a continuación sin
 purificación posterior (350 mg, cuant.).

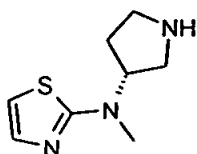
Estadio B: preparación de 168



A una solución de 167 (340 mg, 1,26 mmol, 1,0 eq.) en 8 ml de DMF anhidro se
 10 añade hidruro de sodio (50 mg, 1,25 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agita a temperatura
 ambiente durante 20 minutos y a continuación se añade yoduro de metilo (0,118 ml, 1,89
 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se
 evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua. Los extractos
 orgánicos se secan y luego se concentran a presión reducida. El producto bruto se purifica
 15 mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de
 etilo (1:0 a 6:4) y se obtiene el producto 164 bajo la forma de un aceite amarillo (270 mg,
 75%).

20

Estadio C: preparación de 169



Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación del producto 4a, sustituyendo el
 producto 3a por el producto 168 (265mg, 0,93 mmol, 1,0 eq.) con 0,3 ml de ácido
 25 trifluoroacético en 5 ml de diclorometano. El medio se disuelve con diclorometano y agua.
 La fase acuosa se alcaliniza con una solución en agua de hidróxido sódico (1N) y se extrae
 con diclorometano. Los extractos orgánicos se secan y se concentran a presión reducida. El
 producto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite amarillo claro (138 mg, 73 %).

Estadio D: ácido 8-fluoro-3-metil-9-[(R)-3-(metil-tiazol-2-il-amino)-pirrolidin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

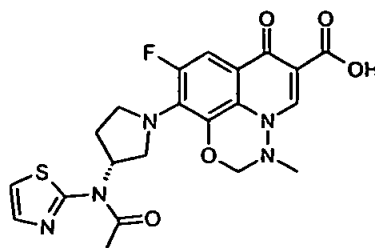
Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 170 a partir de 100 mg de «UBE-4 » (0,35 mmol, 1,0 eq.) y del producto 169 (130 mg, 0,71 mmol, 2,0 eq.) en 0,5 ml de piridina anhidra y 1 ml de acetonitrilo anhidro en presencia de DABCO (120 mg, 1,07 mmol, 3,0 eq.). El medio de reacción se coevapora con metanol. El sólido obtenido se tritura en metanol y éter etílico. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (137 mg, 88%).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 446,5 [C₂₀H₂₀FN₅O₄S+H]⁺ (m/z)

F = 222-224°C

Ejemplo 70: ácido 9-[(R)-3-(acetil-tiazol-2-il-amino)-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

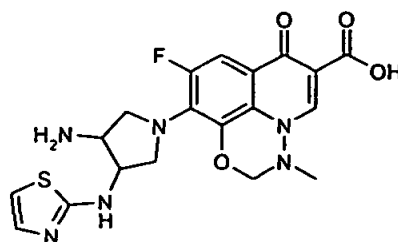


Se calienta una solución 36b (200 mg, 0,46 mmol, 1,0 eq.) en anhídrido trifluoroacético (5 ml) a 90°C durante 6 horas. El medio de reacción se enfría a temperatura ambiente, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recrystaliza en metanol y a continuación se purifica mediante HPLC preparativa (gradiente acetonitrilo/H₂O). El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido beige (25 mg, 88 %).

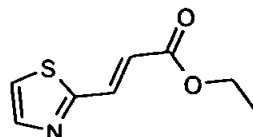
HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >95 %

F = 220-222°C

Ejemplo 71: ácido 8-fluoro-3-metil-9-[3-amino-4-(tiazol-2-il-amino)-pirrolidin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (177)



Estadio A: preparación de 171

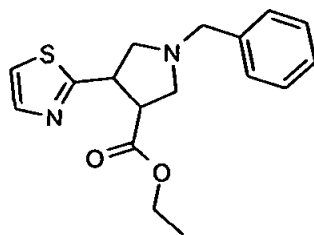


Se añade gota a gota una solución de trietilfosfonoacetato (2,6 g, 11,60 mmol, 1,3 eq.) en THF (5 ml) a una suspensión de NaH (424 mg, 10,60 mmol, 1,2 eq.) en THF (8 ml)

97

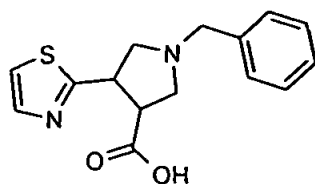
à 0°C. El medio de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos y se añade una solución de 2-formiltiazol (1,0 g, 8,84 mmol, 1,0 eq.) en THF (8 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El medio de reacción se concentra y a continuación se diluye con diclorometano y se lava con agua y una solución saturada de cloruro sódico. Los extractos orgánicos aislados se secan y el solvente se evapora a presión reducida. Se obtiene el producto esperado bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (10:0 a 85:15) y se obtiene el producto 171 esperado bajo la forma de un aceite incoloro (1,7 g, 100 %).

Estadio B: preparación de 172



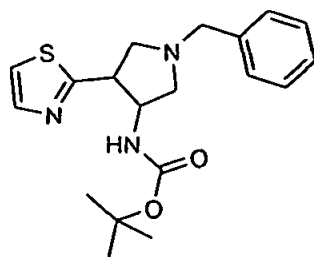
Se añaden la N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil) bencilamina (466 mg, 1,96 mmol, 1,2 eq.) y una solución de ácido trifluoroacético en diclorometano (1N, 170µl, 0,17 mmol, 0,1 eq.) a una solución de 171 (300 mg, 1,64 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (5 ml) a 0°C. El medio de reacción se agita a 0°C durante 20 minutos y a temperatura ambiente durante 4 horas. El medio se diluye a continuación con diclorometano, se lava con agua y después con una solución saturada de cloruro sódico en agua. Los extractos orgánicos aislados se secan y el solvente se evapora a presión reducida. El producto esperado se obtiene puro bajo la forma de un aceite amarillo (516 mg, 98 %).

Estadio C: preparación de 173



Se agita una solución de 172 (500 mg, 1,73 mmol, 1,0 eq.) en una solución de HCl en agua a temperatura ambiente durante 16 horas. El medio de reacción se evapora a continuación a presión reducida, se coevapora con tolueno y se seca sobre P₂O₅ al vacío. El producto esperado se obtiene puro bajo la forma de un sólido blanco (497 mg, 99 %).

Estadio D: preparación de 174

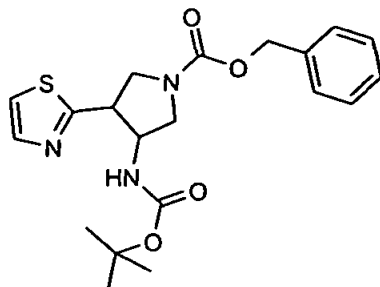


A una suspensión de 173 (2,3 g, 8,03 mmol, 1,0 eq.) en alcohol tert-butilico (30 ml) se añaden trietilamina (2,30 ml, 10,41 mmol, 1,3 eq.) y difenilfosforilazida (2,30 ml, 16,55

ay

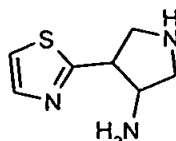
mmol, 2,0 eq.). El medio de reacción se agita a 90°C durante 16 horas. Se añaden trietilamina (2,30 ml, 16,55 mmol, 2,0 eq.) y dicarbonato de di-tert-butilo (2,6 g, 11,91 mmol, 1,5 eq.) a la mezcla y ésta se agita a 55°C durante 3 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 4:6) y se obtiene el producto 174 bajo la forma de un sólido beige (296 mg, 10%).

Estadio E: preparación de 175



A una solución de 174 (296 mg, 0,82 mmol, 1,0 eq.) en cloroformo (4 ml) se añade clorobencilformato (281 mg, 1,64 mmol, 2,0 eq.). El medio de reacción se agita a 60°C durante 7 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 4:6) y se obtiene el producto 175 bajo la forma de una espuma beige (220 mg, 67%).

Estadio F: preparación de 176



A una solución de 175 (250 mg, 0,62 mmol, 1,0 eq.) en acetonitrilo (4,5 ml) se añaden yoduro de sodio (371 mg, 2,47 mmol, 4,0 eq.) y cloruro de trimetilsililo (269 mg, 2,47 mmol, 2,0 eq.). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se añade metanol (5 ml). El medio de reacción se concentra a presión reducida. El producto bruto se purifica en una columna de Séphadex® LH-20 y a continuación en una columna SCX. Se obtiene el producto 176 bajo la forma de un aceite incoloro (62 mg, 59%).

Estadio G: ácido 8-fluoro-3-metil-9-[3-amino-4-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 177 a partir de 52 mg de «UBE-4 » (0,18 mmol, 1,0 eq.) y del producto 176 (62 mg, 0,36 mmol, 2,0 eq.) en 0,5 ml de piridina anhidra y 1 ml de acetonitrilo anhidro en presencia de DABCO (101 mg, 0,91 mmol, 2,5 eq.). El medio de reacción se coevapora con metanol. El sólido obtenido se tritura en metanol y después se purifica mediante cromatografía en capa fina preparativa. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (19 mg, 22 %).

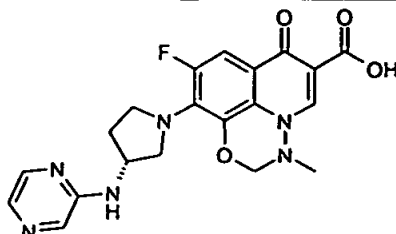
HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 432,4 [C₁₉H₁₈FN₅O₄S+H]⁺ (m/z)

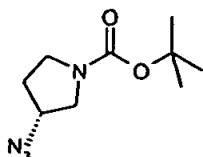
a/

F = 240-245°C

Ejemplo 72: ácido 8-fluoro-9-[(R)-3-(1H-imidazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (182)

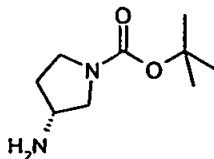


5 Estadio A: preparación de 178



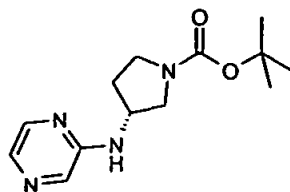
El producto se prepara según el procedimiento descrito en US 2003/0225107, sustituyendo el 3-hidroxi-pirrolidinol por el 3-(S)-hidroxi-pirrolidinol (1,0 g, 5,34 mmol, 1,0 eq.). Se obtiene el producto 178 bajo la forma de un aceite naranja (1,2 g, 100 %).

10 Estadio B: preparación de 179



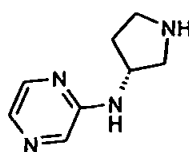
A una solución del producto 178 (907 mg, 4,27 mmol, 1,0 eq.) en 25 ml de metanol, se añade paladio sobre carbón (454 mg, 0,43 mmol, 0,1 eq.). El medio de reacción se somete a hidrogenación a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 6 horas. El medio de reacción se filtra a continuación sobre Celite y se concentra en seco a presión reducida. El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite amarillo (740 mg, 93%).

Estadio C: Preparación de 180



20 Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 3a-3b sustituyendo el ácido 3-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster por el ácido 3-(R)-amino-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster 179. El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (482 mg, 55 %).

Estadio D: Preparación de 181



af

Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4c, sustituyendo el producto 3c por el producto 180. El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (368 mg, 100 %).

Estadio E: ácido 8-fluoro-9-[(R)-3-(1H-imidazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

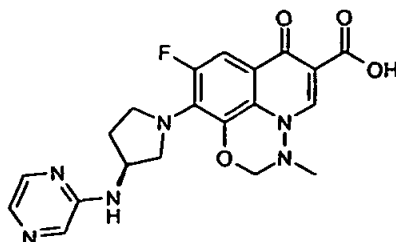
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 5c sustituyendo el producto 4c por el producto 181 (367 mg, 1,8 mmol, 1,8 eq.) y se obtiene el compuesto esperado bajo la forma de un sólido amarillo (23 mg, 6 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 80 % ACN en H₂O): > 95 %

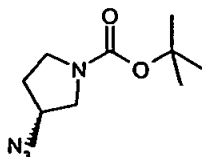
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 427,2 [C₂₀H₁₉FN₆O₄+H]⁺ (m/z)

F = 255°C (descomposición)

Ejemplo 73: ácido 8-fluoro-9-[(R)-3-(1H-imidazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (187)

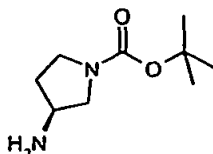


Estadio A: preparación de 183

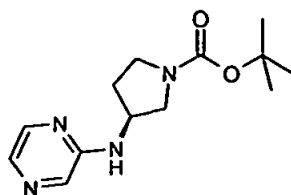


El producto se prepara según el procedimiento descrito en US 2003/0225107, sustituyendo el 3-hidroxi-pirrolidinol por el 3-(R)-hidroxi-pirrolidinol (2,0 g, 10,68 mmol, 1,0 eq.). Se obtiene el producto 183 bajo la forma de un líquido amarillo (2,0 g, 89 %).

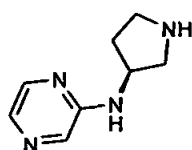
Estadio B: preparación de 184



A una solución del producto 178 (2,0 g, 9,42 mmol, 1,0 eq.) en 40 ml de metanol, se añade paladio sobre carbón (1,0 g, 0,94 mmol, 0,1 eq.). El medio de reacción se somete a hidrogenación a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 6 horas. El medio de reacción se filtra a continuación sobre Celite y se concentra en seco a presión reducida. El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite amarillo (1,7 g, 97%).

Estadio C: Preparación de 185

Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 3a-3b sustituyendo el ácido 3-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster por el ácido 3-(S)-amino-pirrolidina-1-carboxílico, tert-butil éster 184. El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (510 mg, 26 %).

Estadio D: Preparación de 186

Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación de 4c, sustituyendo el producto 3c por el producto 185. El compuesto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (470 mg, 100 %).

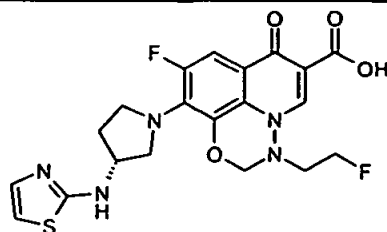
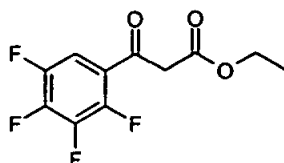
Estadio E: ácido 8-fluoro-9-[(S)-3-(1H-imidazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 187 a partir de 100 mg de «UBE-4 » (0,35 mmol, 1,0 eq.) y del producto 186 (150 mg, 0,91 mmol, 2,6 eq.) en 0,5 ml de piridina anhidra y 1,5 ml de acetonitrilo anhidro en presencia de DABCO (100 mg, 0,89 mmol, 2,5 eq.). El precipitado obtenido se filtra y se lava con acetonitrilo y éter etílico. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (120 mg, 80 %).

HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %

MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 432,4 [C₂₀H₁₉FN₆O₄+H]⁺ (m/z)

F = 257-259°C

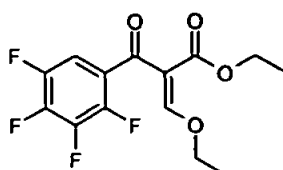
Ejemplo 74: ácido 8-fluoro-3-(2-fluoro-etil)-6-oxo-9-[(R)-3-tiazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico 196Estadio A: preparación de 188

Se añade una solución de N-butilitio (2,5 M/hexano, 8,3 ml, 20,68 mmol, 4,4 eq.) a una solución de monoetilmalonato (1,36 g, 10,35 mmol, 2,2 eq.) en THF (15 ml) a 0°C. El

at

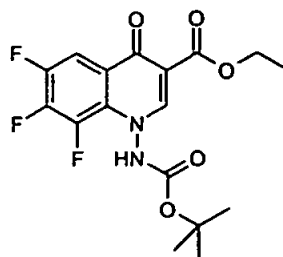
medio de reacción se enfría a -50°C y se añade gota a gota una solución de cloruro de 2,3,4,5-tetrafluorobenzoilo en THF (5 ml). A continuación se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se hidroliza con una solución de HCl 1N en agua y después se extrae la fase orgánica con acetato de etilo. Los extractos orgánicos aislados se secan y el solvente se evapora a presión reducida. Se obtiene el producto esperado bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 9:1) y se obtiene el producto 188 esperado bajo la forma de un aceite naranja pálido (600 mg, 50 %).

Estadio B: preparación de 189



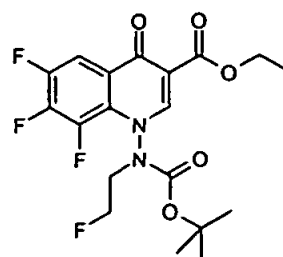
Se agita una mezcla de producto 188 (1,8 g, 6,70 mmol, 1,0 eq.), trietilortoformato (1,7 ml, 10,05 mmol, 1,5 eq.) y anhídrido acético (2,7 ml, 26,80 mmol, 4,0 eq.) en un tubo sellado a 125°C durante 16 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida y el producto 189 (1,8g, 88%) se utiliza sin purificación posterior.

Estadio C: preparación de 190



Se agita una solución de Boc-hidracina (870 mg, 6,55 mmol, 1,1 eq.) y producto 189 (1,8 g, 5,95 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (9 ml) a 80°C durante 4 horas. La reacción se hidroliza mediante la adición de agua y después se extrae la fase orgánica con acetato de etilo. Los extractos orgánicos aislados se secan y el solvente se evapora a presión reducida. Se obtiene el producto esperado bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 5:5) y se obtiene el producto 190 esperado bajo la forma de un sólido amarillo pálido (800 mg, 35 %).

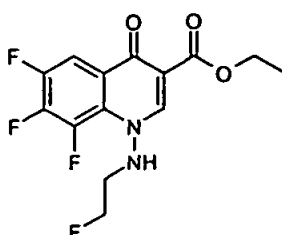
Estadio D: preparación de 191



A una solución de producto 190 (600 mg, 1,55 mmol, 1,0 eq.) y trifetilfosfina (615 mg, 2,30 mmol, 1,5 eq.) en THF (6 ml) a 0°C se añaden dietilazodicarboxilato (1,08 ml, 2,30 mmol, 1,5 eq.) y 2-fluoroetanol. La mezcla de reacción se agita a temperatura

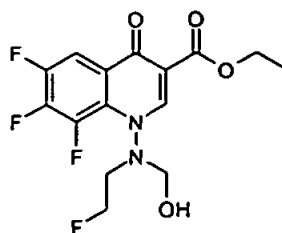
ambiente durante 16 horas. La reacción se hidroliza mediante la adición de agua y después se extrae la fase orgánica con acetato de etilo y se lava con una solución de HCl en agua 1N. Los extractos orgánicos aislados se secan y el solvente se evapora a presión reducida. Se obtiene el producto esperado bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (1:0 a 5:5) y se obtiene el producto 191 esperado bajo la forma de un sólido amarillo (495 mg, 73 %).

Estadio E: preparación de 192



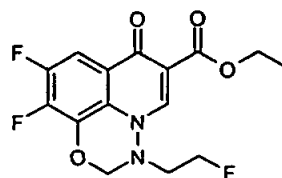
Se utiliza el procedimiento descrito en la preparación del producto 4a, sustituyendo el producto 3a por el producto 191 (514 mg, 1,19 mmol, 1,0 eq.) con 2,5 ml de ácido trifluoroacético en 5 ml de diclorometano. El medio se disuelve con diclorometano y agua. La fase acuosa se alcaliniza con una solución en agua de hidróxido sódico (1N) y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se secan y se concentran a presión reducida. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un aceite amarillo claro (315 mg, 79 %).

Estadio F: preparación de 193



Se agita una suspensión de producto 192 (310 mg, 1,19 mmol, 1,0 eq.) y paraformaldehído (1,2 g, 39,90 mmol, 40,0 eq.) en agua en un tubo sellado a 110 °C durante 48 horas. El medio se enfría a temperatura ambiente y el precipitado obtenido se filtra y se lava con metanol y éter etílico. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido blanco (254 mg, 77 %).

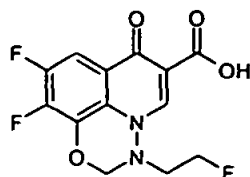
Estadio G: preparación de 194



Se calienta a reflujo una suspensión de producto 194 (600 mg, 1,66 mmol, 1,0 eq.) en THF (35 ml) en menos de 5 minutos y se añade muy rápidamente TBAF (3,7 ml, 3,67 mmol, 2,2 eq.). El medio de reacción se agita a reflujo durante 20 horas. A continuación se vierte la mezcla en una solución saturada de carbonato sódico y después la fase orgánica se separa y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos aislados se secan y el solvente se evapora a presión reducida. El residuo se recoge en acetato de etilo y se forma

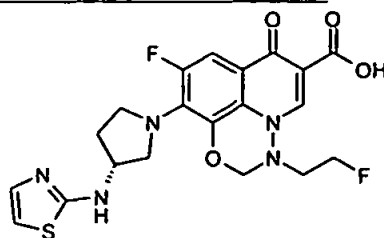
un precipitado por adición de éter etílico. El precipitado se filtra y después se seca al vacío. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido beige (240 mg, 42 %).

Estadio H: preparación de 195



- 5 Se añade hidróxido de litio (227 mg, 5,40 mmol, 5,0 eq.) a una solución del producto 195 (370 mg, 1,08 mmol, 1,0 eq.) en una mezcla de agua/THF (4ml/ 4ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 7 horas. El precipitado formado se filtra, se lava con éter etílico y después se seca al vacío. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido blanco (286 mg, 84 %).

10 Estadio I: ácido 8-fluoro-3-(2-fluoro-etil)-6-oxo-9-[(R)-3-tiazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico



- Utilizando el procedimiento de preparación de 5a, se obtiene el producto 196 a partir de 100 mg de producto 195 (0,32 mmol, 1,0 eq.) y de producto 35b (108 mg, 0,64 mmol, 2,0 eq.) en 0,8 ml de piridina anhidra y 1,5 ml de acetonitrilo anhidro en presencia de DABCO (72 mg, 0,64 mmol, 2,0 eq.). El medio de reacción se evapora a presión reducida. El resultado se tritura en metanol y después se purifica mediante cromatografía en capa fina preparativa. El producto esperado se obtiene bajo la forma de un sólido amarillo (18 mg, 12 %).

20 HPLC (gradiente de 5 % a 95 % ACN en H₂O): >99 %
MS (ESI+) (+0,1 %, HCOOH): 432,4 [C₂₀H₁₉F₂N₅O₄S+H]⁺ (m/z)
F = 242-245°C

101

PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD
ANTIINFECCIOSA

a. **OBJETIVO DEL ESTUDIO Y ELECCIÓN DE LAS CEPAS**

Con el fin de evaluar la actividad antiinfecciosa, se lleva a cabo un estudio de determinación de las concentraciones mínimas inhibidoras (CMI) de las moléculas sintetizadas. Este estudio comparativo de una fluoroquinolona de referencia mide las concentraciones mínimas inhibidoras sobre las principales bacterias de referencia de terreno, aisladas de patologías humanas y animales (caninas, felinas, bovinas o porcinas). Estas bacterias representan distintas poblaciones de resistencia frente a las fluoroquinolonas para cada especie bacteriana seleccionada y proceden de la colección privada de Vétoquinol S.A. o de las referencias ATCC *M. haemolytica* (2), *B. bronchiseptica*, *P. aeruginosa* (2), *E. coli* (3), *S. aureus* (3), *S. uberis*, *M. bovis* y *bovirhinis* y *C. perfringens*.

a. **ELECCIÓN DE LAS CEPAS**

Las cepas analizadas fueron:

Cepas	Especie animal	Patología
<i>M. haemolytica</i> (2)	VACUNO	RESPIRATORIA
<i>B. bronchiseptica</i>	CERDO	RESPIRATORIA
<i>P. aeruginosa</i> (2)	PERRO	OTITIS
<i>E. coli</i> (3)	TERNERO	DIARREA
<i>S. aureus</i> (3)	PERRO	OTITIS
<i>S. uberis</i>	VACUNO	MAMITIS
<i>M. bovis</i>	VACUNO	RESPIRATORIA
<i>C. perfringens</i>	TERNERO	DIARREA

b. **Metodología experimental de determinación de las CMI**

La determinación de las CMI se realiza por microdilución en medio líquido. El método empleado para las bacterias aerobias y anaerobias se refiere a la línea directriz CLSI (NCCLS) M31-A (Mayo 2002) « Performance Standards for Antimicrobial Disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals ». El método empleado para los micoplasmas se refiere a la línea directriz CLSI (NCCLS) M31-A (Mayo 2002) y al artículo de F. Poumarat y J.L. Martel.

Para cada molécula, las concentraciones a probar frente a las cepas son:

- entre 0,001 y 1 µg/ml
- o entre 0,03 y 32 µg/ml

En cada ensayo se incluyeron controles.

Los resultados satisfactorios para dichos controles validaban los resultados obtenidos para cada molécula.

c. **RESULTADOS**

Los resultados obtenidos para cada molécula se agrupan en tablas para:

- Evaluar el rendimiento intrínseco de la molécula
- Facilitar la comparación entre las moléculas

- Discutir los datos obtenidos con relación a la referencia.

TABLA de CMI (µg/ml)

Compuesto del ex.	Man hae s	Man hae r	Bor bron	Pse aer s	Pse aer r	E coli	Str ube
8	0,25	32	>1	8	>32	0,5	0,25
1	0,06	16	0,5	8	16	0,25	<0,03
7	0,06	16	0,5	2	16	0,25	0,06
19	0,03	8	0,12	2	8	0,06	<0,03
18	0,12	>32	0,25	4	32	0,5	0,25
10	0,03	>32	2	4	>32	0,25	<0,03
33	0,06	8	0,5	0,5	8	0,06	0,12
27	0,008	4	2	0,06	2	0,03	0,25
29	0,03	8	>1	0,25	4	0,06	0,5
28	0,008	4	1	0,06	1	0,03	0,25
38	0,03	16	1	4	32	0,12	<0,03
34	0,03	8	0,5	0,5	8	0,03	0,12
35	0,06	8	1	0,5	8	0,06	0,12
39	0,03	16	0,5	2	16	0,25	0,12

TABLA de CMI (µg/ml) (continuación)

Compuesto del ex.	Sta aur s	Sta aur r	Myc bov	Clo per	E. coli ATCC 25922	E. fae-calis ATCC 29212	M. bovi-rhins
8	0,06	4	0,06	<0,03	0,12	0,25	0,06
1	<0,03	0,5	<0,03	0,06	0,12	≤0,03	0,06
7	<0,03	0,5	<0,03	0,06	0,25	≤0,03	0,06
19	<0,03	0,25	<0,03	<0,03	0,25	0,06	0,25
18	<0,03	4	0,25	0,06	0,06	≤0,03	≤0,03
10	<0,03	4	0,12	<0,03	1	0,25	2
33	<0,03	2	0,5	0,06	0,03		0,25
27	0,12	8	1	0,25	0,03	2	1
29	0,12	8	0,5	0,25	0,06	1 à 2	1
28	0,12	4	1	0,12	0,03	1 à 2	
38	0,06	2	0,12	<0,03	0,12	0,06	0,25
34	<0,03	2	0,5	<0,03	0,03	0,25 à 0,5	0,12
35	0,06	2	0,5	0,12	0,03	0,25	
39	≤0,03	2	0,12	≤0,03	0,03 à 0,12	0,12	0,06

5 Nombre de las bacterias:

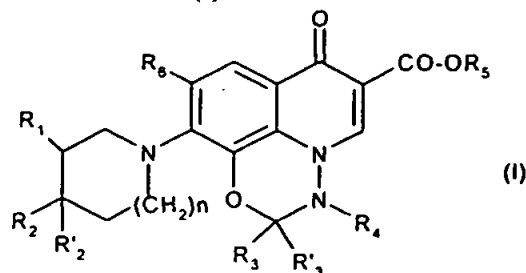
Man hae = *Mannheimia haemolytica*,
Pse aer = *Pseudomonas aeruginosa*,
E. coli = *Escherichia coli*,
Sta aur = *Staphilococcus aureus*,

Bor bron = *Bordetella bronchiseptica*,
s = sensible
Str ube = *Streptococcus uberis*,
Myc bov = *Mycoplasma bovis*,
r = resistente

10 Clo per = *Clostridium perfringens*

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de fórmula (I):



5 en la que

- R_1 representa:

H, OH, NH_2 , $-(CH_2)_m - NR_aR_b$ en donde $m = 0, 1$ ó 2 ,

R_a y R_b son idénticos o diferentes y representan H, alquilo (1-6c) lineal, ramificado o cíclico, cicloalquilo (3-6c)-alquilo (1-6c);

10 o representan R_c , $S(O)_2R_c$, $C(O)R_c$, $S(O)_2R_d$ o $C(O)R_d$;

o R_a y R_b forman junto con el átomo de nitrógeno un radical R_c ;

R_c representa un anillo saturado, insaturado o con carácter aromático de 5 ó 6 vértices que incluye entre 1 y 4 heteroátomos entre N, O y S, eventualmente sustituido por de 1 a 3 radicales alquilo (1-6c), estando unido dicho anillo al átomo de nitrógeno de NR_aR_b , si es el

15 caso, por un átomo de nitrógeno o de carbono;

R_d representa a un radical alquilo lineal o ramificado (1-6c) o cíclico (3-6c), eventualmente sustituido por de 1 a 4 halógenos;

o R_1 representa R_c o CHR_cR_c o CHR_cR_d ;

R_c y R_d son como se definió anteriormente, R_c representa a H, OH, NH_2 , $NHAlq$ (1-6c) o

20 $Nalq_2$ (1-6c), o NH -acilo(1-7c) o NHR_c , siendo R_c como se definió anteriormente;

R_2 representa:

H, $(CH_2)_m - NR_aR_b$, R_c , CHR_cR_c o CHR_cR_d , R_a , R_b , R_c , R_d y R_e , siendo como se definió anteriormente;

y R'_2 represente H;

25 entendiéndose que R_1 y R_2 no pueden ser simultáneamente H o que R_1 y R_2 o R_2 y R_1 no pueden ser uno $(CH_2)_m - NR_aR_b$ o R_c o H y el otro OH, o uno H y el otro NH_2 , o uno H y el otro $(CH_2)_m - NR_aR_b$, R_a y R_b representando H o alquilo (1-6c) o $C(O)R_d$, R_d representando alquilo (1-6c) o cicloalquilo (3-6c) no sustituido;

- R_1 tiene los valores que se definieron anteriormente a excepción del hidrógeno y R_2 y

30 R'_2 representan gem dialquilo (1-6c) o alquilo (1-6c)-oxima, o R_2 y R'_2 representan respectivamente R_c o R_d y OH, NH_2 , NHR_c o NHR_d , siendo R_c y R_d como se definió anteriormente y siendo R_f un radical acilo (1-7c);

-o R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 y R'_2 representan juntos alquilo (1-6c)-oxima o representan uno R_c y el otro OH, NH_2 , NHR_c o NHR_d , siendo R_c y R_f como se definió anteriormente;

35

n es 0 ó 1;

R_3 y R'_3 , idénticos o diferentes, representan H o alquilo (1-6c) eventualmente sustituido por de 1 a 3 halógenos o R_3 representa un grupo alcoxi (1-6c) carbonilo y R'_3 representa H;

R_4 representa metilo eventualmente sustituido por de uno a tres halógenos;

R_5 representa H, alquilo (1-6c) o arilalquilo (7-12c);

R_6 representa H, flúor, NO_2 , CF_3 o CN;

bajo la forma de mezclas de enantiómeros o de enantiómeros aislados, así como de sus sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos y sus sales con las bases minerales u orgánicas.

2. Los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R_3 y R'_3 representan H y R_4 representa metilo.

3. Los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R_6 representa flúor.

4. Los compuestos de fórmula (I) según alguna de las reivindicaciones 1 a 3, en la que uno de los sustituyentes R_1 o R_2 representa $(\text{CH}_2)_m\text{-NRaRb}$ en donde m es 0 ó 1, Rc, CHReRc o CHReRd y el otro representa H.

5. Los compuestos de fórmula (I) según alguna de las reivindicaciones 1 a 4, en la que uno de los sustituyentes R_1 o R_2 representa $(\text{CH}_2)_m\text{-NRaRb}$, en donde m es 0 y el otro representa H.

6. Los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5, en la que $m=0$, uno de los sustituyentes Ra o Rb representa un anillo de carácter aromático de 5 ó 6 vértices que incluye entre 1 y 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, eventualmente sustituido por de 1 a 3 radicales alquilo (1-6c), estando unido dicho anillo al átomo de nitrógeno de NRaRb , si es el caso, por un átomo de nitrógeno o de carbono, y el otro representa H.

7. Los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5, en la que $m=0$ uno de los sustituyentes Ra o Rb representa un radical C(O)Rd y el otro representa H.

8. Los compuestos de fórmula (I) según alguna de las reivindicaciones 1 a 4, en la que uno de los sustituyentes R_1 o R_2 representa CHReRc o CHReRd y el otro representa H.

9. Los compuestos de fórmula (I) según alguna de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R_1 representa OH o NH_2 y R_2 y R'_2 representan gem dialquilo (1-6c).

10. Los compuestos de fórmula (I) según alguna de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R_1 representa hidrogeno o $-(\text{CH}_2)_m\text{-NRaRb}$ y R_2 y R'_2 representan alquil (1-6c) oxima.

11. Los compuestos de fórmula (I) según alguna de las reivindicaciones 1 a 10, en la que n es 0.

12. Uno cualquiera de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, cuyos nombres están a continuación:

ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(piracina-2-ilaminometil)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(piracina-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(tiazol-2-ilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

16)

ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(R)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidina-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 9-((R,S)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidina-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

5 ácido 9-((R)-4-amino-3,3-dimetil-pirrolidina-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 9-[3-(amino-tiazol-2-il-metil)-pirrolidina-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

10 ácido 8-fluoro-9-{3-[(Z/E)-metoxiimino]-pirrolidina-1-il}-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 8-fluoro-9-[3-(aminometil)-4-metoxiimino-pirrolidina-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

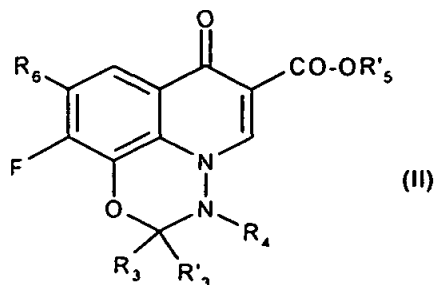
ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(R)-3-tiazol-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

15 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(S)-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

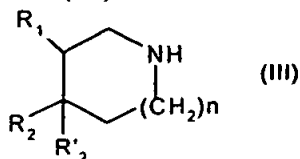
ácido 9-((S)-4-Amino-3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

así como sus sales.

20 13. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) tal como se definió en la reivindicación 1, caracterizado por el tratamiento de un compuesto de fórmula (II):

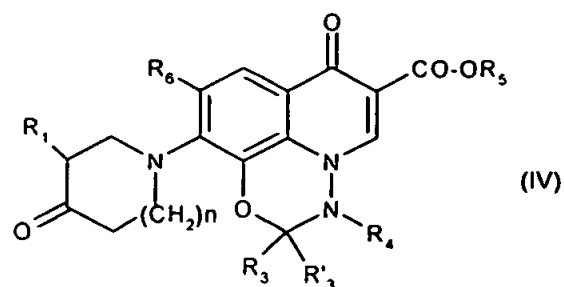


25 en la que R₃, R'₃, R₄ y R₆ son como se definió en la reivindicación 1 y R'₅ (a revisar) tiene los valores de R₅ antes definidos o representa otro agrupamiento protector de la función carboxi, por un compuesto de fórmula (III):



30 en la que R₁, R₂, R'₂, y n son como se definió en la reivindicación 1, en presencia de una base, después, si es el caso, elimina el o los grupos protectores existentes y, si es el caso, esterifica por acción de un alcohol o de un derivado apropiado y salificado.

14. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) tal como se definió en la reivindicación 1, caracterizado por el tratamiento de un compuesto de fórmula (II) en la que R₂ y R'₂ representan alquilo (1-6c)-oxima, caracterizado por el tratamiento de un compuesto de fórmula (IV).



por una alcoxilamina o un sal de ésta.

15. Como medicamentos, los productos definidos como en alguna de las reivindicaciones 1 a 10, así como sus sales de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables.

5 16. Como medicamentos, los productos definidos como en la reivindicación 11, así como sus sales de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables.

17. Como medicamentos, los productos definidos como en la reivindicación 12, así como sus sales de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables.

10 18. Los compuestos farmacéuticos que contienen, como principio activo, al menos un medicamento según alguna de las reivindicaciones 15, 16 o 17.

10X

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del agente	PARA ACCION ADICIONAL Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/IB2009/000363	Fecha de presentación Internacional (Día/Mes/Año) 26.02.2009	Fecha de Prioridad (Día/Mes/Año) 29.02.2008
Clasificación internacional de Patentes (CIP) o clasificación nacional y CIP INV. C07D498/06		
Solicitante VETOQUINOL S.A.		
1. Este informe es el informe del examen preliminar Internacional, establecido por esta autoridad para el Examen Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.. 2. Este INFORME consiste de un total de 5 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este informe está acompañado también por ANEXOS, como: a. ☒ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 1_ hojas, como sigue: ☒ Las hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver la Regla 70.16 y la sección 607 de las instrucciones administrativas). ☐ hojas que reemplazan las hojas anteriores, pero que esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de lo expresado en la divulgación de la solicitud internacional tal como se presentó, según lo indicado en el punto 4 de la caja No. I y la caja suplementaria. b. ☐ (enviado a la Oficina Internacional solamente) un total de (indicar el tipo y número del soporte electrónico, que contiene un listado de secuencias y/o tablas relacionas a esta, en forma electrónica solamente, como se indicó en la Caja Suplementaria Relacionada con Listados de Secuencias (ver el parágrafo 3bis del anexo C de las Instrucciones Administrativas).		

4. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:	
☒ Caja No. I	Base del informe
☒ Caja No. II	Prioridad
☐ Caja No. III	Opinión no establecida con respecto a Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial.
☐ Caja No. IV	Carece de unidad de invención
☒ Caja No. V	Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a novedad, Nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan tal afirmación
☐ Caja No. VI	Algunos documentos citados
☐ Caja No. VII	Algunos defectos en la solicitud internacional
☐ Caja No. VIII	Algunas observaciones sobre la solicitud internacional
Fecha de presentación de la demanda 2009-12-28	Fecha de finalización de este informe 23.07.2010
Nombre y dirección de correspondencia de la autoridad internacional de examen preliminar Office européen des brevets D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Fax: +49 89 2399 – 4465	Oficial autorizado Samsam Bakhtiary, M Teléfono No. +49 89 2399 - 8556

109

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

**Solicitud Internacional No.
PCT/IB2009/000363**

Caja No. I Base del Informe

1. Con respecto al **lenguaje**, este informe se basa en:

- ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en que fue presentada
- ☐ una traducción de la solicitud internacional al idioma siguiente, que es el lenguaje de una traducción suministrada para los propósitos de:
 - |
 - ☐ la búsqueda internacional (bajo las reglas 12.3(a) y 23.1(b)).
 - |
 - ☐ La publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 12.4(a))
 - |
 - ☒ El examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2(a) o 55.3(a))

2. Con respecto a los **elementos*** de la solicitud internacional, este informe se basa en *(hojas de reemplazo que hayan sido suministradas a la Oficina Receptora en respuesta a una invitación según el Artículo 14 se citan en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan aquí)*:

Descripción, Páginas

- 2-102 como se presentaron originalmente
- 1 tal como fueron modificadas (junto, según el caso, con una declaración) en virtud del artículo 19

Reivindicaciones, Números

- 1-18 como se presentaron originalmente

☐ un listado de la secuencia y cualquier tabla(s) relacionada(s) – ver la Caja Suplementaria Relacionada Con Listados De Secuencia

3. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ páginas de la descripción No.
- ☐ Reivindicaciones Nos.
- ☐ Dibujos, Hojas/Figs.
- ☐ Listado de secuencias (*especificar*):
- ☐ Cualquier tabla(s) relacionada(s) a listados de secuencias (*especificar*):

4. ☐ Este informe ha sido establecido como si (algunas de ellas) las modificaciones anexas a este informe y listadas más adelante no hubieran

sido hechas, ya que se han considerado que van más allá de lo divulgado en la descripción presentada, como se indicó en la Caja Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ páginas de la descripción No. ninguna
- ☐ Reivindicaciones Nos. ninguna
- ☐ Dibujos, Hojas/Figs. ninguna
- ☐ Listado de secuencias (*especificar*): ninguna

5. ☐ Este informe ha sido establecido tomando en cuenta la **rectificación de un error obvio** autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 70.2 (e)).
6. ☐ El(los) informe(s) de búsqueda internacional suplementario(s) de la(s) Autoridad(es) ha sido recibido y tomado en cuenta al redactar este informe (Regla 45bis.8(b) y (c)).

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL**Solicitud Internacional No.****SOBRE PATENTABILIDAD****PCT/IB2009/000363****Caja No. II Prioridad**

1. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiera reivindicado ninguna prioridad, por el hecho que el o los documentos exigidos no fueron presentados dentro del término establecido:
- ☐ Copia de la solicitud anterior cuya prioridad se reivindica (bajo la Regla 66.7(a))
- ☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se reivindica (bajo la Regla 66.7(b))
2. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiera reivindicado ninguna prioridad, por el hecho de que la reivindicación de la prioridad fue juzgada como no válida (Regla 64.1). Por los requerimientos del presente informe, la fecha de presentación internacional indicada arriba se considera entonces la fecha pertinente.
3. Observaciones complementarias, según el caso:

Caja No.V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportan tal afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: reivindicaciones 1-18
	No: reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: reivindicaciones 1-18
	No: reivindicaciones
Aplicación industrial (IA)	Si: reivindicaciones 1-18
	No: reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Ver hoja separada en continuación

112

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

**Solicitud Internacional No.
PCT/IB2009/000363**

Con referencia al punto V

Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportan tal afirmación.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: S.L.DAX AND CO: "Antibacterianos de quinolona: una ruta de ciclización por hidrometilación intramolecular hacia pirido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinas" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 57, 1992, páginas 744-746,

D2: EP-A-0 259 804 (HOFFMANN LA ROCHE[CH]) MARZO 16 DE 1988 (1988-03-13)

D3: US-A-5 508 278 (JAETSCH THOMAS [DE] ET AL) abril 16 de 1996 (1996-04-16)

D4: WO 97/27201 A (PFIZER [US]; DORGAN RODERICK JOHN [GB]; GOTTSCHALL DAVID WALTER [US] julio 31 de 1997 (1997-07-31)

D5: EP-A-0 682 030 (BAYER AG [DE]) noviembre 15 de 1995 (1995-11-15)

2. Novedad

Los documentos D1 y D2 divulgan compuestos antibacterianos específicos (Ver informe de búsqueda) que han sido excluidos del objeto reivindicado en la presente solicitud.

El conjunto de los compuestos citados tienen ciclo pirrolidina (D1, J.Org Chem) o un ciclo formado por NR5R6 (D2, EP 0 259804) del tipo pirrolidina o piperidina sustituida por un grupo amino, acetilamino, aminometilo, hidroxilo, alquilaminometilo, acilaminometilo o alquilamino o por uno de estos grupos y por un segundo grupo metilo, metoxi, hidroxilo o fenilo.

Tales compuestos han sido excluidos de la fórmula de los compuestos de la solicitud por la renuncia establecida en la reivindicación 1 (página 103, líneas 25-28, ver líneas 27-28 para la renuncia del compuesto de D1) al limitar los valores del sustituyente R2 (página 103 línea 22) el cual representa solo H, (CH₂)_mNR_aR_b, R_c, CHReR_c o CHReR_d.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

**Solicitud Internacional No.
PCT/IB2009/000363**

Se considera que el objeto de las reivindicaciones 1 a 18 es nuevo.

3. Nivel inventivo

El documento D2, considerado como el estado de la técnica más cercano, describe compuestos de quinolonas que tienen propiedades antibacterianas.

El problema que se propone resolver la presente solicitud sería la puesta a punto de compuestos novedosos que tienen propiedades antibacterianas mejoradas con respecto a aquellas del estado de la técnica.

Dentro de la medida o la diferencia estructural entre la moléculas de D2 y aquellas supuestamente nuevas es mínima, por lo tanto la evidencia de nivel inventivo necesita la presencia de propiedades inesperadas con respecto de las moléculas de D2.

En una carta fechada 19.07.2010, la solicitante suministró ensayos comparativos que ponen en evidencia una mejora en los valores de CMI (concentración mínima inhibitoria) en los compuestos reivindicados con respecto a los ejemplos más pertinentes de D2, lo que en efecto puede considerarse como resultados inesperados.

El objeto de las reivindicaciones 1 a 18 implica por lo tanto un nivel inventivo.

Forma PCT/Hoja separada/409 (Hoja 2) (EPO-Abril 2005)

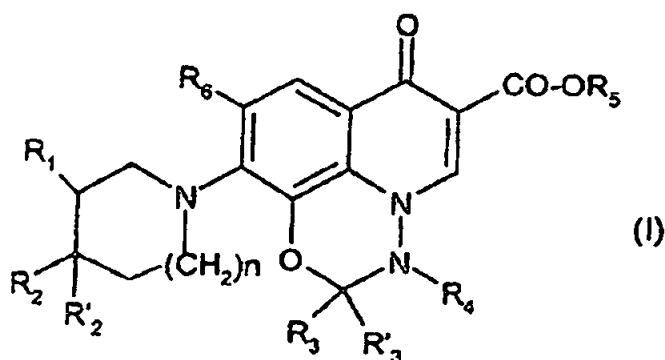
114

NUEVOS DERIVADOS 7-SUSTITUIDOS DE 3-CARBOXI-OXADIAZINO-
QUINOLONAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO
ANTIBACTERIANOS.

La invención tiene por objeto nuevos derivados 7-sustituidos de 3-carboxi-oxadiazino-quinolonas, su preparación y su aplicación como antibacterianos.

Derivados 7-sustituidos de 3-carboxi-oxadiazino-quinolonas han sido descritos en varias patentes, solicitudes de patente o publicaciones y uno puede por ejemplo citar EP0259804, EP 0343524, EP 0688772, US 4990517, US 5480879, US 5679675, o aún J. Med. Chem 1996, 39, 3070-3088, J. Med. Chem 2002, 45, 5564-5575, J. Med. Chem 2004, 47, 2097-2109, o aún S.L.Dax et coll J. Org. Chem. 1992, 57, 744-746 que describe una vía de acceso a pirido[3,2,1-ij]-1,3,4-benzoxadiazinas 8-sustituidas por un ciclo nitrogenado.

La invención tiene por objeto compuestos de fórmula (I):



en la cual

- R_1 representa:

H, OH, NH_2 , $-(CH_2)_m-NR_aR_b$ donde $m = 0, 1$ o 2 ,

R_a y R_b son idénticos o diferentes y representan H, alquilo (1-6c) lineal, ramificado o cíclico, cicloalquilo(3-6c)-alquilo (1-6c);

ó representan R_c , $S(O)_2R_c$, $C(O)R_c$, $S(O)_2R_d$ o $C(O)R_d$;

ó R_a y R_b forman juntos con el átomo de nitrógeno un radical R_c ;

R_c representa un ciclo saturado, insaturado o con carácter aromático con 5 o 6 ramas, que encierran entre 1 a 4 heteroátomos escogidos entre N, O y S, eventualmente sustituido por 1 a 3 radicales alquilo (1-6c), el dicho ciclo si se da el

111

caso está unido al átomo de nitrógeno del NR_aR_b por un átomo de nitrógeno o uno de carbono;

R_d representa un radical alquilo (1-6c) lineal o ramificado o cíclico (3-6c), eventualmente sustituido por 1 a 4 halógenos;

o R_1 representa R_e o CHR_eR_c o CHR_eR_d ;

R_c y R_d son según se definió con anterioridad, R_e representa H, OH, NH_2 , NH alquilo (1-6c) o N alquilo₂ (1-6c), o NH-acilo(1-7c) o NHR_c , R_c es según se definió con anterioridad;

R_2 representa:

HOJA MODIFICADA

114

PCT/IB2009/000363

Feuille n°

Cadre n° VIII.iv) DÉCLARATION : QUALITÉ D'INVENTEUR
(seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)
La déclaration doit être conforme au libellé standard suivant prévu à l'instruction 214; voir les notes relatives aux cadres n° VIII, VIII.9 à v) (généralités) et les notes spécifiques au cadre n° VIII.iv). Si ce cadre n'est pas utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.

Déclaration relative à la qualité d'inventeur (règles 4.17.iv) et 51 bis.1.a)iv))
aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique :

Par la présente, je déclare que je crois être le premier inventeur original et unique (si un seul inventeur est mentionné ci-dessous) ou l'un des premiers coinventeurs (si plusieurs inventeurs sont mentionnés ci-dessous) de l'objet revendiqué pour lequel un brevet est demandé.

La présente déclaration a trait à la demande internationale dont elle fait partie (si la déclaration est déposée avec la demande).

La présente déclaration a trait à la demande internationale n° PCT/IB.09.000363..... (si la déclaration est remise en vertu de la règle 26ter).

Par la présente, je déclare que mon domicile, mon adresse postale et ma nationalité sont tels qu'indiqués près de mon nom.

Par la présente, je déclare avoir passé en revue et comprendre le contenu de la demande internationale à laquelle il est fait référence ci-dessus, y compris les revendications de ladite demande. J'ai indiqué dans la requête de ladite demande, conformément à la règle 4.10 du PCT, toute revendication de priorité d'une demande étrangère et j'ai identifié ci-dessous, sous l'intitulé "Demandes antérieures", au moyen du numéro de demande, du pays ou du membre de l'Organisation mondiale du commerce, du jour, du mois et de l'année du dépôt, toute demande de brevet ou de certificat d'auteur d'invention déposée dans un pays autre que les États-Unis d'Amérique, y compris toute demande internationale selon le PCT désignant au moins un pays autre que les États-Unis d'Amérique, dont la date de dépôt est antérieure à celle de la demande étrangère dont la priorité est revendiquée.

Demandes antérieures :

Par la présente, je reconnais l'obligation qui m'est faite de divulguer les renseignements dont j'ai connaissance et qui sont pertinents quant à la brevetabilité de l'invention, tels qu'ils sont définis dans le Titre 37, § 1.56, du Code fédéral des réglementations, y compris, en ce qui concerne les demandes de continuation-in-part les renseignements pertinents qui sont devenus accessibles entre la date de dépôt de la demande antérieure et la date du dépôt international de la demande de continuation-in-part.

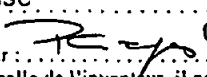
Je déclare par la présente que toute déclaration ci-incluse est, à ma connaissance, véridique et que toute déclaration formulée à partir de renseignements ou de suppositions est tenue pour véridique; et de plus, que toutes ces déclarations ont été formulées en sachant que toute fausse déclaration volontaire ou son équivalent est passible d'une amende ou d'une incarcération, ou des deux, en vertu de la Section 1001 du Titre 18 du Code des États-Unis, et que de telles déclarations volontairement fausses risquent de compromettre la validité de la demande de brevet ou du brevet délivré à partir de celle-ci.

Nom : CIAPETTI Paola

Domicile : 67120 ALTORF - FRANCE
(ville et État (des États-Unis d'Amérique), le cas échéant, ou pays)

Adresse postale : 12 route des Romains

Nationalité : française

Signature de l'inventeur :  Date : 12/03/2009
(La signature doit être celle de l'inventeur, il ne peut s'agir de celle du mandataire)

Nom : CHERY-MOZZICONACCI Florence

Domicile : 67100 STRASBOURG - FRANCE
(ville et État (des États-Unis d'Amérique), le cas échéant, ou pays)

Adresse postale : 26 rue Jules Rathgeber

Nationalité : française

Signature de l'inventeur :  Date : 11/03/2009
(La signature doit être celle de l'inventeur, il ne peut s'agir de celle du mandataire)

☒ Cette déclaration continue sur la feuille suivante, "Suite du cadre n° VIII.iv)".

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned:

Paola CIAPETTI, Florence CHERY-MOZZICONACCI, Camille
G. WERMUTH, Françoise LEBLANC, Marc SCHNEIDER,
Sandrine ROPP, Christophe MORICE, Bruno GIETHLEN
acting as Inventors

with domicile in:

12 route des romains, 67120 ALTORF FRANCE
26 rue Jules Rathgeber, 67100 STRASBOURG France
3 rue de la Côte d'Azur 67100 STRASBOURG, France
30 Grande Rue 70200 MOFFANS France
42 rue de Magny 70200 LURE France
11 rue des Cigognes 67202 WOLFISHEIM France
20 rue Saint Nicolas 68320 WIDENSOLEN France
12 route des romains 67120 ALTORF France

hereby declare(s) that he (they) assign(s) all rights of ownership
as well as all rights and privileges relating thereto without
exception over the following patent application in Colombia No.

Title: Novel 7-substituted 3-carboxy-oxadiazino-quinolone
derivatives, their preparation and their application as anti-
bacterials

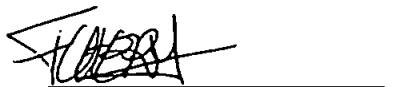
to: Vetoquinol SA

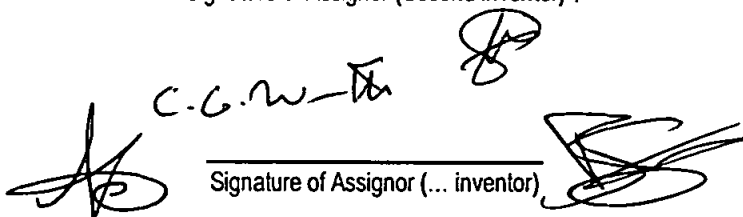
domiciled in: Magny Vernois 70200 LURE FRANCE

The assignors and the assignees sign this document as proof of
their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 30 day of Août of 2010


Signature of Assignor (First inventor)


Signature of Assignor (Second inventor)


Signature of Assignor (... inventor)

Signature of Assignee

Signature notarized and subsequent legalization by
Apostille is required.

DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE
CESIÓN

El(los) Suscrito(s):

en calidad de Inventores

con domicilio en:

declara(n) por el presente documento que cede(n) todos los
derechos de propiedad que le(s) correspondan, así como las
prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud
de patente en Colombia No.

Titulada:

a: Vetoquinol SA

domiciliada en:

El(los) cedente(s) y el(los) cesionario(s) firman este documento
como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los 30 días del mes de Agosto de 2010

Firma del Cedente (Primer inventor)

Firma del Cedente (Segundo inventor)

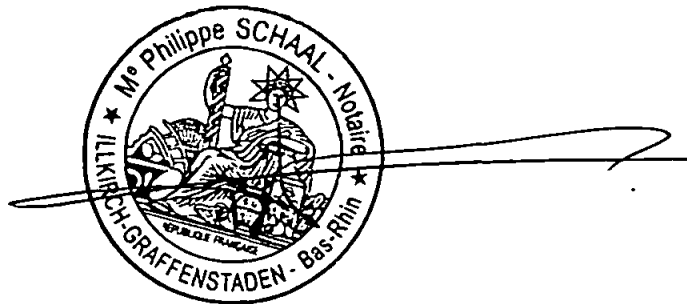
Firma del Cedente (Segundo inventor)

Firma del Cesionario

Firma de notario público y posterior legalización por
apostilla es requerida

Je soussigné Maître Philippe SCHAAL, notaire
à la résidence d'ILLKIRCH-GRAFFENSTADEN
(67400 - FRANCE) 186, route de Lyon,
CERTIFIE ET AUTHENTIFIE la signature ci-
dessus apposée en ma présence de Mesdames
Paola CIAPETTI, Florence CHERY - MOZZICONACCI
et Sandrine ROPP, et Messieurs Camille C. WERMUTH,
Christophe MORICE et Bruno GIETHLEN.

ILLKIRCH-GRAFFENSTADEN le 30 août 2010



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Philippe SCHAAL
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre Me Philippe SCHAAL, notaire à
Illkirch-Graffenstaden

Attesté

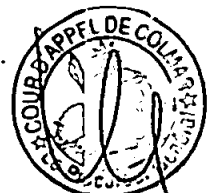
5. à Colmar
6. le 1er septembre 2010
7. par le Procureur général près la cour d'appel de Colmar
8. sous le n° 10/03616
9. Sceau/timbre :

10. Signature :




Jacques SCHMELCK
Avocat Général

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



118

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de Cesión otorgado a VETOQUINOL SA

Los firmantes Me Philippe SCHAAL, domiciliada en ILLKIRCH GRAFFENSTADEN (67400 Francia) 186, route de Lyon, CERTIFICA Y AUTENTICA la firmas que aparecen arriba, en mi presencia, de las damas Paola CIAPETTI, Florence CHERY-MOZZICONACCI y Sandrine ROPP y los señores Camille G. WERMUTH, Christophe MORICE y Bruno GIETHLEN.

ILLKIRCH GRAFFENSTADEN, el 30 de agosto de 2010

Hay un sello que dice:

Me Philippe SCHAAL, Notario
ILLKIRCH GRAFFENSTADEN (Bas-Rhin)

Hay un sello que dice:

APOSTILLA	
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)	
Colombia	
1. República Francesa	
Este documento público:	
2. ha firmado	<u>Philippe SCHAAL</u>
3. en calidad de notario público	Notario
4. lleva el sello de	<u>Me Philippe SCHAAL, Notario de Illkirch Graffenstaden</u>
Certificado	
5. en Colmar	6. el <u>1 de Sept de 2010</u>
7. por el Procurador General, adjunta a la Corte de Apelaciones de Colmar	
8. bajo No. <u>10/03616</u>	
9. Sello:	10. Firma
hay un sello que dice:	
Corte de Apelaciones De Colmar	(firma) Jacques SCHMELCK Abogado General

La apostilla confirma sólo la autenticidad de la firma, el sello o timbre del documento. Esto no significa que el contenido del documento es correcto o que el República Francesa apruebe su contenido.

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned:

Paola CIAPETTI, Florence CHERY-MOZZICONACCI, Camille
G. WERMUTH, Françoise LEBLANC, Marc SCHNEIDER,
Sandrine ROPP, Christophe MORICE, Bruno GIETHLEN
acting as Inventors

with domicile in:

12 route des romains, 67120 ALTORF FRANCE
26 rue Jules Rathgeber, 67100 STRASBOURG France
3 rue de la Côte d'Azur 67100 STRASBOURG, France
30 Grande Rue 70200 MOFFANS France
42 rue de Magny 70200 LURE France
11 rue des Cigognes 67202 WOLFISHEIM France
20 rue Saint Nicolas 68320 WIDENSOLEN France
12 route des romains 67120 ALTORF France

hereby declare(s) that he (they) assign(s) all rights of ownership
as well as all rights and privileges relating thereto without
exception over the following patent application in Colombia No.

Title: Novel 7-substituted 3-carboxy-oxadiazino-quinolone
derivatives, their preparation and their application as anti-
bacterials

to: Vetoquinol SA

domiciled in: Magny Vernois 70200 LURE FRANCE

The assignors and the assignees sign this document as proof of
their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 25th day of August of 2010

Signature of Assignor (First inventor)

Signature of Assignor (Second inventor)

C SCHNEIDER Françoise LEBLANC

Signature of Assignor (... inventor)

Signature of Assignee

Étienne FRECHIN

Chairman

Signature notarized and subsequent legalization by
Apostille is required.

DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE
CESIÓN

El(los) Suscrito(s):

en calidad de Inventores

con domicilio en:

declara(n) por el presente documento que cede(n) todos los
derechos de propiedad que le(s) correspondan, así como las
prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud
de patente en Colombia No.

Titulada:

a: Vetoquinol SA

domiciliada en:

El(los) cedente(s) y el(los) cesionario(s) firman este documento
como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los 25 días del mes de Agosto de 2010

Firma del Cedente (Primer inventor)

Firma del Cedente (Segundo inventor)

Firma del Cedente (Segundo inventor)

Le soussigné Régis LEBLANC
certifie exacte les signatures de M. FRECHIN
M. SCHNEIDER et M. LEBLANC apposées
ci-dessus.

LURE, le 25/08/2010

Firma del Cesionario

Firma de notario público y posterior legalización por
apostilla es requerida

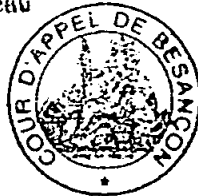
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

Colombie

1. - République française.
Le présent acte public
2. - a été signé par *Me Regis Legrand*
3. - agissant en qualité de *notaire*
4. - est revêtu du sceau de *Me Regis Legrand*
Notaire Attesté
5. - à *Besançon*
6. - le *3. 9. 2015*
7. - Par le Procureur général près la cour d'appel
8. - sous n° *1902 10/1441*
9. - Sceau

10. - Signature



Karine RENAUD
Substitut Général

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

120

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de Cesión otorgado a VETOQUINOL SA

Hay un sello que dice:

Etinne FRECHIN
Presidente

Regis Legrand, Notario asociado
LURE (Haute-Saône)

Los abajo firmantes Me Regis Legrand
Certifica exactas firmas de Etinne FRECHIN, M.
SCHNEIDER y F. LEBLANC que aparecen
arriba.
LURE, el 25/08/2010

Hay un sello que dice:

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

Colombia

6. República Francesa

Este documento público:

7. ha firmado Me Regis Legrand

8. en calidad de notario público Notario

9. lleva el sello de Me Regis Legrand, Notario

Certificado

10. en Besançon 6. el 3 – 9 – 2010

10. por el Procurador General, adjunta a la Corte de Apelaciones

11. bajo No. 1900.10/1441

12. Sello: 10. Firma

hay un sello que dice:

Corte de Apelaciones
De Besançon

Karine RENAUD
Sustituto General
(firma)

.....

La apostilla confirma sólo la autenticidad de la firma, el sello o timbre del documento. Esto no significa que el contenido del documento es correcto o que el República Francesa apruebe su contenido.



BRIGARD & CASTRO

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (absent) Vetoquinol SA

I (We): Vetoquinol SA

domiciliado(s) en, Magny Vernois, 70200 Lure, Francia.

domiciled in, Magny Vernois, 70200 Lure, France.

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro (amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Calle 70A #4 - 41, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, plant breeder rights, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Calle 70A #4 - 41, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

hoy de de 2010

Firma

Granted and signed in

this 25th day of August 2010

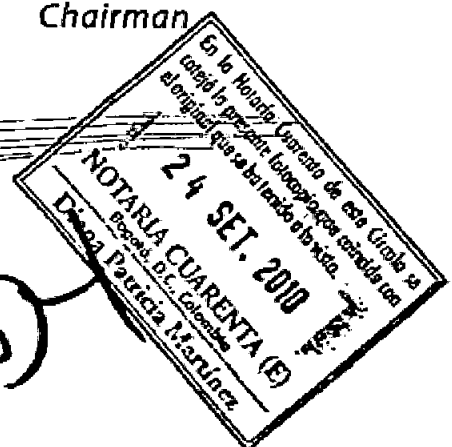
Signature



Le soussigné Régis LEGRAND, Notaire Associé, certifie exacte la signature de Étienne FRECHIN, apposée ci-dessus.

LURE, le 25/08/2010

Étienne FRECHIN
Chairman



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

122
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Certifico por la presente que _____
(nombre de dicha compañía)

I hereby certify that VETOQUINOL
(company name)

Es una compañía debidamente organizada y que existe bajo las leyes de _____ y que el señor _____ es el _____ (rector, gerente, presidente, secretario general, etc) de dicha compañía y

Is a legally constituted company, which exists under the law of France and that M. Etienne FRECHIN is the Chairman (manager, CEO, etc) of said company and

se encuentra autorizado para la representación y firma por y en nombre de la compañía.

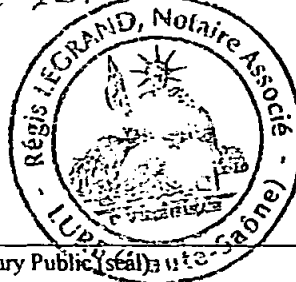
is authorized to sign and act for and in the name of the company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la compañía.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

Hoy
Día de

Date 25/08/2010

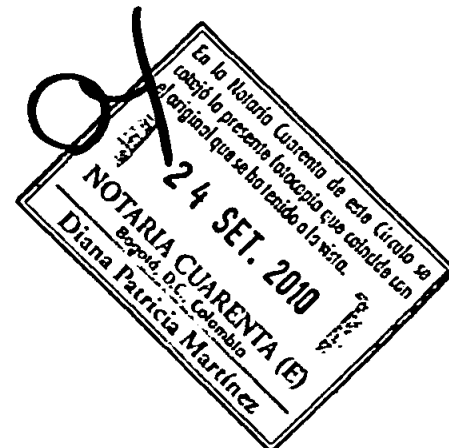


Notary Public (sello)

Notario Público (sello)

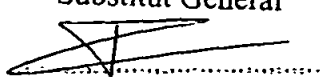
LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

LEGALIZACIÓN POR APOSTILLA ES REQUERIDA.



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
Colombie

1. - République française.
Le présent acte public
2. - a été signé par *le Regis Ligrand*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - a été revêtu du sceau de *le Regis Ligrand*
Notaire *Attesté*
5. - à *Besançon*
6. - le *3.9.2010*
7. - Par le Procureur général près la cour d'appel
8. - sous n° *1899.101/1440.*
9. - Sceau
10. - Signature
Karine RENAUD
 Substitut Général

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

En la Notaría Cuarenta de este Circuito se
 corrobora la presente fotocopia que coincide con
 el original que se ha tenido a la vista.

24 SET. 2010

NOTARIA CUARENTA (E)
 Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

123

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de Poder otorgado por
VETOQUINOL SA

Hay un sello que dice:

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

Colombia

1. República Francesa
Este documento público:

2. ha firmado Me Regis Legrand

3. en calidad de notario público Notario

4. lleva el sello de Me Regis Legrand, Notario

Certificado

5. en Besançon

6. el 3 – 9 – 2010

7. por el Procurador General, adjunta a la Corte de Apelaciones

8. bajo No. 1899.20/1440

9. Sello:
hay un sello que dice:

10. Firma

Corte de Apelaciones
De Besançon

Karine RENAUD
Sustituto General
(firma)
.....

La apostilla confirma sólo la autenticidad de la firma, el sello o timbre del documento. Esto no significa que el contenido del documento es correcto o que el República Francesa apruebe su contenido.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-120821- -00000-0000

Fecha: 2010-09-29 17:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD: ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copla de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



2020
Bogotá D.C.,

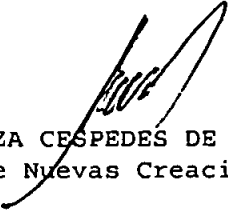
Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
VETOQUINOL S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	10 120821
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/000363
	Fecha inicio fase nacional	29/09/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	11430
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

15 0 NOV. 2010


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

adpall