



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

03-106413

54. TÍTULO COMPUESTOS DE N-FORMIL-HIDROXILAMINA COMO INHIBIDORES DE PDZ.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C 07 D 401 12 A61K 31/4402

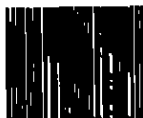
71. SOLICITANTE VICURON PHARMACEUTICALS INC.

DOMICILIO _____

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C. NOVIEMBRE , 2033

85.



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: VICURON PHARMACEUTICALS
INC.

Dirección: 34790 Ardentech Court Fremont,
Nacionalidad o Domicilio: California 94555,
Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución : California, Estados
Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452 T.P.68.228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/06604 Fecha Junio 14, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/102790 A1 Fecha Diciembre 27, 2002

6 TITULO (54) COMPUESTOS DE N-FORMIL-HIDROXILAMINA COMO INHIBIDORES DE PDF.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/12 AClK 31/4402

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

Junio 15, 2001

Febrero 27, 2002

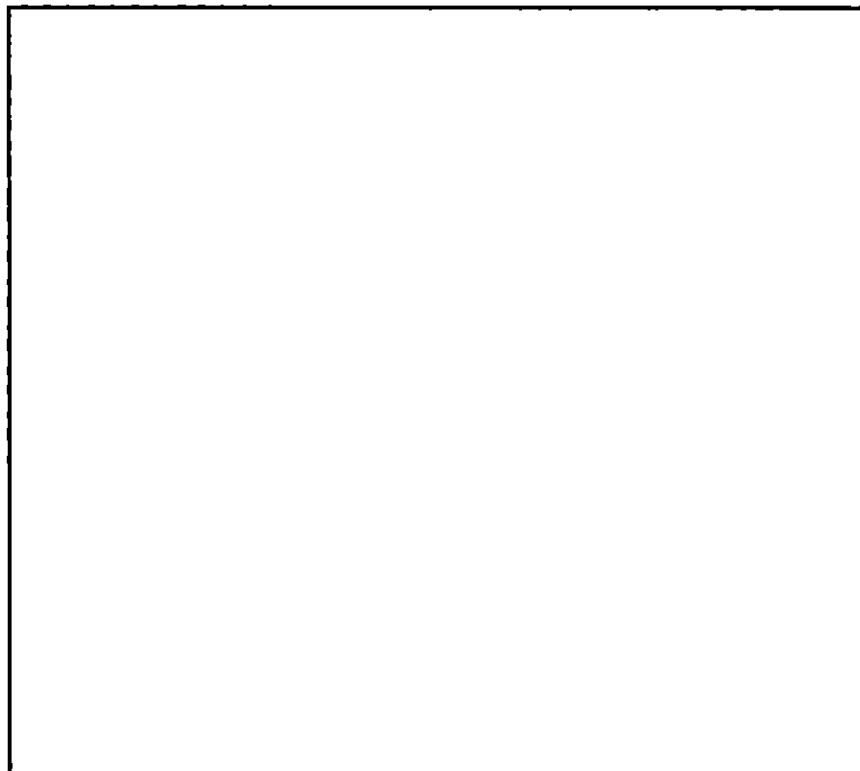
(31) Número de Solicitud

60/298.419

60/360.313

9 Comprobante de pago No. 03 - 76.196 Fecha 20 de octubre, 2003

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2508/PCT

2

2608

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Nación: COLOMBIA
Fecha (UTC): 2003-12-04 15:21:47
Tramite : 001 PCI-PRIME J/P PRE NUCI 411 PRE-PRIME
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 76,196
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2003

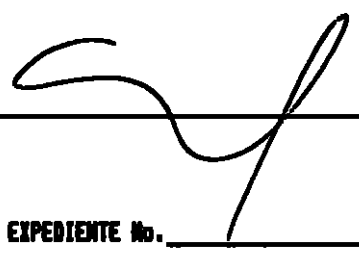
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9713409	17/10/2003	4,402,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES**

- 1.) **YUAN, Zhengyu**
(555 Bryant Street 433 Paolo Alto, California 94301, Estados Unidos de América);
- 2.) **JAIN, Rakesh, K**
(41415 Timbercreek Terrace Fremont, California 94555, Estados Unidos de América);
- 3.) **JACOBS, Jeffrey**
(505 Vornell Avenue San Mateo, California 94402, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
VICURON PHARMACEUTICALS INC,
sociedad constituida de conformidad con las leyes del
estado de California, Estados Unidos de América,
domiciliada en 34790 Ardentech Court Fremont,
California, Estados Unidos de América, el
otorgamiento de Patente para la invención titulada
**"COMPUESTOS DE N-FORMIL-HIDROXILAMINA
COMO INHIBIDORES DE PDF".**

Clase: C07D 401/12


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

RESUMEN

Los N-[1-oxo-2-alkil-3-(N-hidroxi-formamido)-propil]-(carbonil-amino-aril ó -heteroaril)-azaciclo₄₋₇-alcanos o tiazaciclo₄₋₇-alcanos o imidazaciclo₄₋₇-alcanos, tienen propiedades interesantes, por ejemplo en el tratamiento o la prevención de desórdenes susceptibles al tratamiento mediante inhibidores de peptidil-desformilasa, tal como el tratamiento de infecciones bacterianas.

* * * * *

10

15

20

25

COMPUESTOS DE N-FORMIL-HIDROXILAMINA COMO INHIBIDORES DE PDF

Esta invención se refiere a novedosos compuestos de N-formil-hidroxilamina, a los usos de estos compuestos en diferentes aplicaciones medicinales, incluyendo el tratamiento de desórdenes susceptibles al tratamiento mediante inhibidores de peptidil-desformilasa, tal como el tratamiento de infecciones bacterianas, y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

El tratamiento de infección microbiana en organismos huéspedes requiere de un medio efectivo para aniquilar al microbio mientras se haga al huésped tan poco daño como sea posible. De conformidad con lo anterior, son deseables agentes que se dirijan a las características únicas de un microorganismo que cause patología, para el tratamiento. La penicilina es un ejemplo extremadamente bien conocido de estos agentes. La penicilina actúa mediante la inhibición de la biosíntesis de las paredes celulares bacterianas. Debido a que las células de mamífero no requieren de paredes celulares para la sobrevivencia, la administración de penicilina a un ser humano infectado con bacterias puede aniquilar a las bacterias sin aniquilar a las células humanas.

Sin embargo, el uso de antibióticos y antimicrobianos también ha dado como resultado una mayor

resistencia a estos agentes. A medida que las bacterias se hacen resistentes a los agentes antimicrobianos más viejos y más ampliamente utilizados, se deben desarrollar nuevos antimicrobianos con el objeto de proporcionar tratamientos
5 efectos para seres humanos y animales no humanos que sufran de infección microbiana.

La desformilasa peptídica es una metalopeptidasa que se encuentra en los organismos procarióticos tales como bacterias. La síntesis de proteína en los organismos
10 procarióticos empieza con la N-formil-metionina (fMet). Después de iniciarse la síntesis de la proteína, el grupo formilo es removido por la enzima desformilasa peptídica (PDF); esta actividad es esencial para la maduración de las proteínas. Se ha demostrado que la PDF se requiere para el
15 crecimiento bacteriano (Chang y colaboradores, J. Bacteriol., Volumen 171, páginas 4071-4072 (1989); Meinel y colaboradores, J. Bacteriol., Volumen 176, No. 23, páginas 7387-7390 (1994); Mazel y colaboradores, EMBO J., Volumen 13, No. 4, páginas 914-23 (1994)). Debido a que la síntesis de
20 proteínas en los organismos eucarióticos no depende de la fMet para iniciarse, los agentes que inhiban la PDF son candidatos atractivos para el desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos y antibacterianos. Los organismos procarióticos, incluyendo los procariotes que causan
25 enfermedades, se describen en Balows A, Truper HG, Dworkin M,

Harder W. y Schleifer K-H (editores), "The Prokaryotes", Segunda Edición, Nueva York: Springer-Verlag (1992); y Holt JG (editor en jefe), "Bergey's Manual of Systematic Bacteriology", Volúmenes 1-4, Baltimore: Williams & Wilkins
5 (1982, 1986, 1989).

La PDF es parte de la superfamilia de metaloproteinasa. Aunque la PDF claramente comparte muchos de los rasgos que caracterizan a las metaloproteinasas, difiere de otros miembros de la superfamilia en varios aspectos
10 importantes. Primero, el ion de metal en la enzima activa parece ser Fe (II), o posiblemente otro metal catiónico divalente, en lugar del ion de zinc más comúnmente encontrado (Rajagopalan y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., Volumen 119, páginas 12418-12419 (1997)). Segundo, el ion divalente parece
15 tener un papel importante, no solamente en la catalización, sino también en la integridad estructural de la proteína. Tercero, el tercer ligando del ion divalente es una cisteína, en lugar de una histidina o un glutamato, como en otras metaloproteinasas, y no se localiza en el lado C-terminal del
20 motivo HEXXH, sino mucho más lejos a lo largo de la secuencia de aminoácidos y N-terminal para el motivo. Finalmente, la estructura en solución muestra diferencias significativas en la estructura secundaria y terciaria de la PDF, comparándose con otras metaloproteinasas prototípicas (ver Meinnel y
25 colaboradores, J. Mol. Biol, Volumen 262, páginas 375-386

(1996)). Ya se ha caracterizado la PDF a partir de *E. coli*,
Bacillus stearothermophilus, y *Thermus thermophilus* (ver
Meinzel y colaboradores, J. Mol. Biol., Volumen 267, páginas
749-761 (1997)). La enzima estudiada por Meinzel y
5 colaboradores contenían un ion de zinc como el ion divalente,
y las características estructurales resumidas anteriormente
se obtuvieron a partir de proteínas que contenían zinc. La
estructura de la proteína también se ha determinado mediante
resonancia magnética nuclear (ver O'Connell y colaboradores,
10 J. Biomol. NMR, Volumen 13, No. 4, páginas 311-324 (1999)).

Las metaloproteinasas son críticas para muchos
aspectos del metabolismo normal. La clase conocida como
metaloproteinasas de matriz (MMPs) están involucradas en la
remodelación del tejido, tal como la degradación de la matriz
15 extracelular. Se cree que estas enzimas tienen un papel en
los eventos biológicos normales o benéficos, tales como la
formación del *Corpus luteum* durante el embarazo (ver Liu y
colaboradores, Endocrinology, Volumen 140, No. 11, páginas
5330-5338 (1999)), el sanado de heridas (Yamagiwa y
20 colaboradores, Bone, Volumen 25, No. 2, páginas 197-203
(1999)), y el crecimiento óseo en los niños sanos (Bord y
colaboradores, Bone, Volumen 23, No. 1, páginas 7-12 (1998)).
Los desórdenes que involucran a las metaloproteinasas se han
implicado en varias enfermedades tales como cáncer, artritis,
25 y enfermedades autoinmunes.

Debido a la importancia de las MMPs en los procesos fisiológicos normales, sería preferible desarrollar agentes que inhiban la PDF, una metaloproteinasa presente solamente en procariotes, mientras que se evite una inhibición significativa de las MMPs. De una manera alternativa, los inhibidores de PDF que también inhiban las MMPs pueden ser útiles cuando los beneficios terapéuticos de inhibir la PDF sobrepasen al riesgo de los efectos secundarios por la inhibición de MMP.

Se han desarrollado una amplia variedad de compuestos como inhibidores candidatos de MMPs y otras metaloproteinasas, y también se ha dirigido mucho esfuerzo hacia los métodos sintéticos para estos compuestos y compuestos relacionados (ver Izquierdo-Martin y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., Volumen 114, páginas 325-331 (1992); Cushman y colaboradores, Capítulo 5, "Specific Inhibitors of Zinc Metallopeptidases", Topics in Molecular Pharmacology, Burgen & Roberts, editores (1981); Mohler y colaboradores, Nature, Volumen 370, páginas 218-220 (1994); Gearing y colaboradores, Nature, Volumen 370, páginas 555-557 (1994); McGeehan y colaboradores, Nature, Volumen 370, páginas 558-561 (1994); Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4,052,511; 4,303,662; 4,311,705; 4,321,383; 4,599,361; 4,804,676; 5,128,346; 5,256,657; 5,268,384; 5,447,929; 5,453,423; 5,552,419; 5,614,625;

5,643,908; 5,712,300; y 5,869,518; Publicaciones de Patente Europeas Números EP 236872; EP 274453; EP 334244; EP 423943; EP 489577; EP 489579; EP 497192; EP 574758; y Publicaciones de Solicitudes de Patente Internacionales del TCP Números WO 90/05716; WO 90/05719; WO 91/02716; WO 92/13831; WO 92/22523; WO 93/09090; WO 93/09097; WO 93/20047; WO 93/24449; WO 93/24475; WO 94/02446; WO 94/02447; WO 94/21612; WO 94/25434; WO 94/25435; WO 95/33731; WO 96/25156; WO 96/26918; WO 97/30707; WO 97/49674; WO 98/55449; y WO 99/02510).

La investigación sobre los inhibidores de PDF es mucho menos extensa que aquélla para los inhibidores de metaloproteinasas de matriz. Los derivados de N-formil-hidroxilamina se describen en la Solicitud de Patente Internacional Número WO 99/39704. Los inhibidores de aldehído peptídico de las PDFs se describen en Durand y colaboradores, Arch. Biochem. Biophys., Volumen 367, No. 2, páginas 297-302 (1999). El inhibidor de PDF (S)-2-O-(H-fosfonoxi)-L-caproil-L-leucil-p-nitroanilida se describe en Hao y colaboradores, Biochemistry, Volumen 38, páginas 4712-4719 (1999), y los inhibidores de H-fosfonato de peptidilo de la PDF se discuten en Hu y colaboradores, Bioorg. Med. Chem. Lett., Volumen 8, páginas 2479-2482 (1998). Los péptidos formilados y los seudopéptidos se describen en Meinel y colaboradores, Biochemistry, Volumen 38, No. 14, páginas 4288-4295 (1999) como inhibidores de PDF.

5

10



20

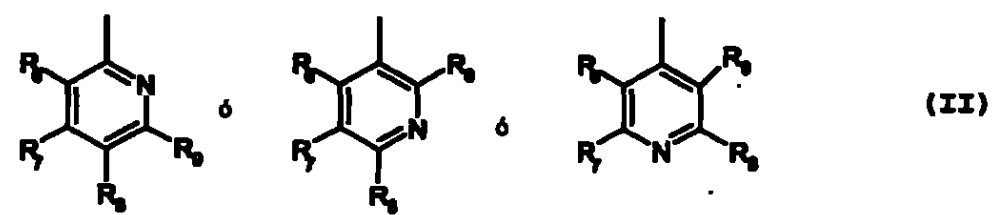
R₁ es arilo o heteroarilo;

25

n es de 0 a 3, en el entendido de cuando n es 0, X es -CH₂-; ó

una sal del mismo o un profármaco del mismo.

En una modalidad, R₁ es un heteroarilo de la fórmula (II):



10

en donde cada uno de R₆, R₇, R₈, y R₉ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxilo, acilo, aciloxilo, SCN, halógeno, ciano, nitro, tioalcoxilo, fenilo, heteroalquilarilo, alquilsulfonilo, o formilo.

15

En otra modalidad, R₁ es de preferencia un heteroarilo de la fórmula (II.1):



20

en donde R₆, R₇, R₈, y R₉ son como se definen anteriormente para la fórmula (II);

25

por ejemplo en donde:

a) R_6 es nitro, alquilo, alquilo sustituido, fenilo, hidroxilo, formilo, heteroalquilarilo, alcoxilo, acilo, o aciloxilo; de preferencia alquilo, en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; hidroxilo; o alcoxilo, en
5 especial un alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono; y R_7 , R_8 , y R_9 son hidrógeno; ó

b) R_6 , R_8 , y R_9 son hidrógeno, y R_7 es alquilo, alquilo sustituido, fenilo, halógeno, alcoxilo o ciano, de preferencia alquilo, en especial alquilo de 1 a 7 átomos de
10 carbono; alquilo sustituido, en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono sustituido tal como $-CF_3$; o alcoxilo, en especial alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono; o

c) R_6 , R_7 , R_9 son hidrógeno, y R_8 es alquilo, alquilo sustituido, halógeno, nitro, ciano, tioalcoxilo, aciloxilo, fenilo, alquilsulfonilo, o carboxialquilo, de
15 preferencia alquilo, en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; alquilo sustituido, en especial $-CF_3$; halógeno; o carboxialquilo; o

d) R_6 , R_7 , R_8 son hidrógeno, y R_9 es alquilo, halógeno o hidroxilo; o
20

e) R_7 y R_9 son hidrógeno, y cada uno de R_6 y R_8 es independientemente halógeno, alquilo, alquilo sustituido, fenilo o ciano; o

f) cada uno de R_7 y R_9 es alquilo o alquilo sustituido, y R_6 y R_8 son hidrógeno; o
25

g) R_6 y R_8 son hidrógeno, R_7 es alquilo o alquilo sustituido, y R_9 es nitro; ó

h) R_8 y R_9 son hidrógeno, R_6 es ciano, y R_7 es alcoxilo; o

5 i) R_7 y R_8 son hidrógeno y R_6 es alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo ó SCN, y R_9 es alquilo o alquilo sustituido; ó

j) R_6 y R_7 son hidrógeno, R_8 es nitro o halógeno, y R_9 es alquilo ó alquilo sustituido; o

10 k) R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 son hidrógeno; o

l) R_6 y R_7 , junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un grupo fenilo, de preferencia sustituido con hidroxilo, y R_8 y R_9 son hidrógeno; ó

15 m) R_6 y R_7 son hidrógeno, y R_8 y R_9 , junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un grupo fenilo; o

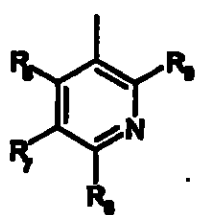
n) n es 0; ó

20 o) n es 0, y cada uno de R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 es independientemente hidrógeno, alquilo o halógeno, y más particularmente R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 son hidrógeno; o

p) n es 0, y R_6 , R_8 , y R_9 son hidrógeno, y R_7 es alquilo; ó

q) n es 0, y R_6 , R_7 , y R_9 son hidrógeno, y R_8 es alquilo o halógeno.

25 En otra modalidad, R_1 es de la fórmula (II.2):



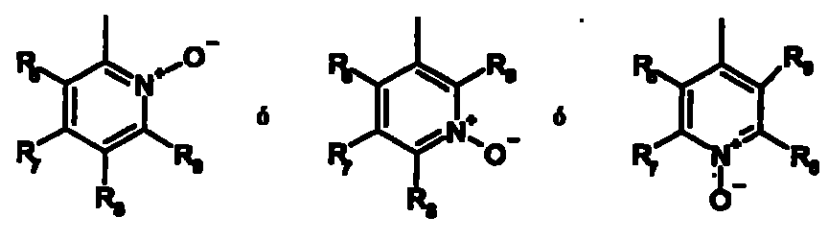
(II.2)

5

en donde R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 son como se definen anteriormente para la fórmula (II); en particular, R_7 y R_8 , junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un grupo fenilo, y R_6 y R_9 son hidrógeno.

10

En todavía otra modalidad, R_1 es de la fórmula (III):



(III)

15

en donde cada uno de R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, fenilo, halógeno, hidroxilo, o alcoxilo,

20

por ejemplo, en donde:

a) R_6 y R_9 son hidrógeno, R_8 es hidrógeno o alquilo, y R_7 es alquilo, alquilo sustituido, o fenilo;

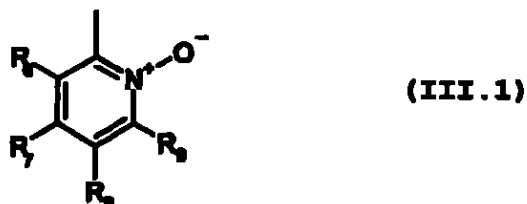
b) R_6 , R_7 , y R_9 son hidrógeno, y R_8 es halógeno, alquilo, o alquilo sustituido,

25

c) R_7 , R_8 , y R_9 son hidrógeno, y R_6 es hidroxilo.

En una modalidad particularmente útil, el heteroarilo es de la fórmula (III.1):

5



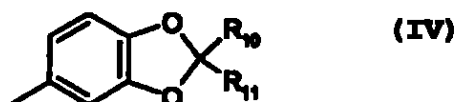
10

en donde R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 son como se definen anteriormente para la fórmula (III).

En otra modalidad, R_1 es un fenilo insustituido, o el fenilo está sustituido con alcóxido, por ejemplo metóxido, ó arilóxido, por ejemplo fenóxido.

15

En otra modalidad, R_1 es de la fórmula (IV):



20

en donde cada uno de R_{10} y R_{11} es independientemente hidrógeno o halógeno. En particular, R_{10} y R_{11} son ambos hidrógeno o ambos halógeno.

A menos que se informe de otra manera, los siguientes términos como se utilizan en la memoria

25

descriptiva, tienen el siguiente significado.

El término "cicloalcano" o "cicloalquilo" contiene de 3 a 7 átomos de carbono del anillo, y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

5 El término "azaciclo₄₋₇alcano" contiene un heteroátomo del anillo, el cual es nitrógeno. Contiene de 4 a 7, y en especial 4 ó 5 átomos del anillo, incluyendo al heteroátomo.

10 El término "tiazaciclo₄₋₇alcano" contiene 2 heteroátomos del anillo, nitrógeno y azufre. Contiene de 4 a 7, y en especial 5 átomos del anillo, incluyendo a los heteroátomos.

15 El término "imidazaciclo₄₋₇alcano" contiene 2 heteroátomos del anillo, los cuales son ambos nitrógeno. Contiene de 4 a 7, y en especial 5 átomos del anillo, incluyendo a los heteroátomos.

20 El término "alquilo" se refiere a grupos alifáticos saturados o insaturados, tales como alquenilo o alquinilo, cicloalquilo, o alquilo sustituido, incluyendo los grupos de cadena recta, de cadena ramificada, y cíclicos que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. De preferencia, "alquilo" o "alk", siempre que se presente, es un grupo alifático saturado o cicloalquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en particular alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Los ejemplos de "alquilo" o "alk" incluyen, pero no se

limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo normal, neopentilo, hexilo normal ó heptilo normal, ciclopropilo, y en especial butilo normal.

5 El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes, de preferencia de 1 a 3 sustituyentes, incluyendo, pero no limitándose a, sustituyentes tales como halógeno, alcoxilo inferior, hidroxilo, mercapto, carboxilo, 10 cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y similares. Los ejemplos de los grupos alquilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a, $-CF_3-$, $-CF_2-CF_3$, hidroximetilo, 1- ó 2-hidroxietilo, metoximetilo, 1- ó 2-etoxietilo, carboximetilo, 1- ó 2-carboxietilo, y similares.

15 El término "arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (incluyendo, pero no limitándose a, grupos tales como fenilo), o múltiples anillos condensados (incluyendo, pero no limitándose a, grupos tales como naftilo 20 o antrilo), y es en especial fenilo.

El término "heteroarilo" o "HetAr" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico de 4 a 7 miembros, o a un biciclo que está compuesto de un heterociclo aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y un anillo de benceno 25 fusionado con el mismo. El heteroarilo tiene cuando menos un

heteroátomo, de preferencia uno o dos heteroátomos, incluyendo, pero no limitándose a, heteroátomos tales como N, O, y S, adentro del anillo. El grupo heteroarilo preferido es piridinilo, pirimidinilo, ó benzodioxolanilo.

5 El arilo o heteroarilo puede estar insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, incluyendo, pero no limitándose a, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en particular alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, hidroxilo, alcoxilo, acilo, aciloxilo, SCN, halógeno,
10 ciano, nitro, tioalcoxilo, fenilo, heteroalquilarilo, alquilsulfonilo, y formilo.

El término "carbonilamina", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -NHC(O)-, en donde la porción de amino del grupo está enlazada con el arilo/heteroarilo, y
15 la porción de carbonilo del grupo está enlazada con el azaciclo₄-,alcano, tiazaciclo₄-,alcano, o imidazaciclo₄-,alcano.

El término "heteroalquilo" se refiere a alquilo de 1 a 10 átomos de carbono saturado o insaturado como se define anteriormente, y en especial heteroalquilo de 1 a 4 átomos de
20 carbono que contiene uno o más heteroátomos, como parte de las cadenas principal, ramificada, o cíclica del grupo. Los heteroátomos se pueden seleccionar independientemente a partir del grupo que consiste en -NR-, en donde R es hidrógeno o alquilo, -S-, -O-, y -P-; de preferencia -NR-, en
25 donde R es hidrógeno o alquilo, y/u -O-. Los grupos

heteroalquilo pueden estar unidos al resto de la molécula ya sea en un heteroátomo (si está disponible una valencia), o bien en un átomo de carbono. Los ejemplos de los grupos heteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como $-O-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-S-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-$
5 $CH(CH_3)-S-CH_3$, y $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$.

El grupo heteroalquilo puede estar insustituído o sustituido con uno o más sustituyentes, de preferencia de 1 a 3 sustituyentes, incluyendo, pero no limitándose a, alquilo, halógeno, alcoxilo, hidroxilo, mercapto, carboxilo, y en
10 especial fenilo. Los heteroátomos, así como los átomos de carbono del grupo, pueden estar sustituidos. Los heteroátomos también pueden estar en una forma oxidada.

El término "alcoxilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un alquilo de 1 a 10 átomos de carbono enlazado con un átomo de oxígeno, o de preferencia alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metoxilo, etoxilo, butoxilo, butoxilo normal, butoxilo terciario, y
20 aliloxilo.

El término "acilo", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo $-(O)CR$, en donde R es alquilo, en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo. Los ejemplos de los grupos acilo incluyen, pero no se limitan
25

a, acetilo, propanoílo, y butanoílo.

El término "aciloxilo", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo $-OC(O)R$, en donde R es hidrógeno, alquilo, en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo ó etilo, ó fenilo, o alquilo sustituido como se define anteriormente.

El término "alcoxicarbonilo", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo $-COOR$, en donde R es alquilo, en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo ó etilo.

El término "halógeno" o "halo", como se utiliza en la presente, se refiere a cloro, bromo, flúor, yodo, y es en especial flúor.

El término "tioalcoxilo", como se utiliza en la presente, significa un grupo $-SR$, en donde R es un alquilo como se define anteriormente, por ejemplo tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tiobutilo, y similares.

El término "heteroalquilarilo", como se utiliza en la presente, significa un grupo heteroalquilo, por ejemplo $-O-CH_2-$ sustituido con un grupo arilo, en especial fenilo. El grupo fenilo mismo también puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, tales como halógeno, en especial flúor y cloro, y alcoxilo tal como metoxilo.

El término "alquilsulfonilo", como se utiliza en la presente, significa un grupo $-SO_2R$, en donde R es alquilo, en

especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metil-sulfonilo.

"Grupo protector" se refiere a un grupo químico que exhibe las siguientes características: 1) reacciona selectivamente con la funcionalidad deseada en un buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable a las reacciones proyectadas para las que se desea protección; 2) es selectivamente removible del sustrato protegido para dar la funcionalidad deseada; y 3) es removible en un buen rendimiento por reactivos compatibles con los otros grupos funcionales presentes o generados en esas reacciones proyectadas. Los ejemplos de los grupos protectores adecuados se pueden encontrar en Greene y colaboradores, "Protective Groups in Organic Synthesis", Segunda Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1991). Los grupos protectores de amino preferidos incluyen, pero no se limitan a, benciloxicarbonilo (CBZ), t-butiloxicarbonilo (Boc), t-butildimetilsililo (TBDMS), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), ó grupos protectores fotolábiles adecuados tales como 6-nitroveratrilocarbonilo (Nvoc), nitropiperonilo, pirenilmetoxicarbonilo, nitrobencilo, dimetildimetoxibencilo, 5-bromo-7-nitroindolinilo, y similares. Los grupos protectores de hidroxilo preferidos incluyen Fmoc, TBDMS, grupos protectores fotolábiles (tales como nitroveratrilocimetil-éter (Nvom)), Mom (metoximetiléter), y Mem

(metoxietoximetiléter). Los grupos protectores particularmente preferidos incluyen NPEOC (4-nitrofenetilo-
loxicarbonilo) y NPEOM (4-nitrofenetilo-oximetilo-
loxicarbonilo).

Se apreciará que los compuestos de la fórmula (I)
5 pueden existir en la forma de isómeros ópticos, racematos, o
diaestereoisómeros. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula
(I), en donde R_2 y R_3 son residuos diferentes, o en donde R_4 y
 R_5 son residuos diferentes, es asimétrico y puede tener la
configuración R ó S. Se debe entender que la presente
10 invención abarca todos los enantiómeros y sus mezclas. Se
aplican consideraciones similares en relación con los
materiales de partida que exhiban átomos de carbono
asimétricos, como se mencionan.

Los compuestos de la invención, por ejemplo los
15 compuestos de la fórmula (I), pueden existir en forma libre o
en forma de sal, por ejemplo en la forma de una sal
farmacéuticamente aceptable. Una "sal farmacéuticamente
aceptable" de un compuesto, significa una sal
fisiológicamente y farmacéuticamente aceptable que posea la
20 actividad farmacológica deseada del compuesto progenitor, y
que no imparta efectos toxicológicos indeseados. Estas sales
incluyen:

(1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos
inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,
25 ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares;

o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o

(2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor es reemplazado por un ion de metal, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Un compuesto de la invención, por ejemplo los compuestos de la fórmula (I), puede actuar como un profármaco. "Profármaco" significa cualquier compuesto que libere un fármaco progenitor activo de acuerdo con la fórmula

(I) *in vivo*, cuando se administre este profármaco a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la fórmula (I) se preparan mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en el compuesto de la fórmula (I), de tal manera que las modificaciones se puedan disociar *in vivo* para liberar al compuesto progenitor. Los profármacos incluyen a los compuestos de la fórmula (I), en donde se enlaza un grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo a cualquier grupo que pueda disociarse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de los profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formato, y benzoato), carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilamino-carbonilo) de grupos funcionales de hidroxilo en los compuestos de la fórmula (I), y similares.

En los compuestos de la fórmula (I), se prefieren los siguientes significados de una manera individual o en cualquier subcombinación:

1. R_1 es un heteroarilo de la fórmula (II.1), en donde R_6 , R_7 , y R_8 son hidrógeno, y R_9 es metilo o trifluorometilo; o R_6 , R_7 , y R_8 son hidrógeno, y R_9 es flúor; o R_6 , R_8 , y R_9 son hidrógeno, y R_7 es etilo o metoxilo; o R_7 , R_8 , y R_9 son hidrógeno, y R_6 es hidroxilo; o R_7 y R_8 son hidrógeno, R_6 es metoxilo, y R_9 es metilo; ó R_1 es un heteroarilo de la fórmula (III.1), en donde R_6 , R_7 , y R_9 son

hidrógeno, y R_8 es flúor o trifluorometilo; o R_6 , R_8 , y R_9 son hidrógeno, y R_7 es etilo; de preferencia R_1 es un heteroarilo de la fórmula (II.1), en donde R_6 , R_8 , y R_9 son hidrógeno, y R_7 es etilo o un heteroarilo de la fórmula (III.1), en donde
 5 R_6 , R_7 , y R_9 son hidrógeno, y R_8 es flúor.

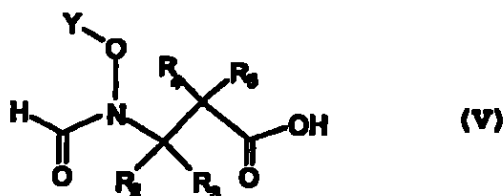
2. X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OR})-$, $-\text{CF}_2-$, ó $-\text{CH}(\text{F})-$, de preferencia X es $-\text{CH}_2-$;

3. R_2 , R_3 , R_4 son hidrógeno;

4. R_5 es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7
 10 átomos de carbono, tal como butilo normal;

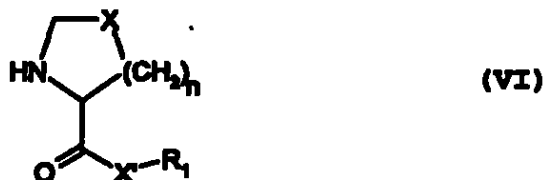
5. n es 1.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la invención, por ejemplo un compuesto de la fórmula (I), cuyo proceso
 15 comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V):



20

en donde R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son como se definen anteriormente, e Y es un grupo protector de hidroxilo, o un derivado funcional del mismo, con un compuesto de la fórmula
 25 (VI):



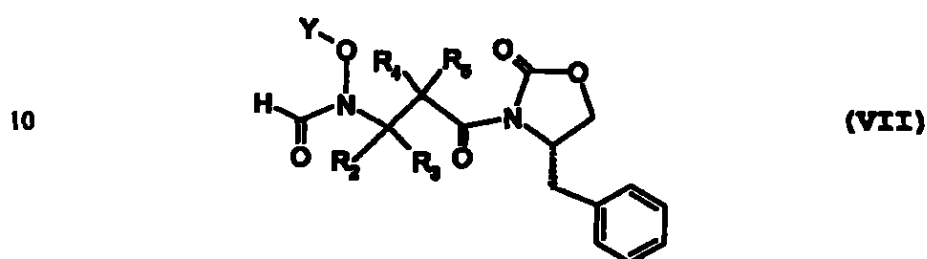
5 en donde R_1 , X , y n son como se definen
anteriormente, y X' es NH u O , y cuando se requiera,
convertir los compuestos resultantes obtenidos en forma libre
a formas de sal, o viceversa.

10 Los derivados funcionales de los compuestos de la
fórmula (V) incluyen, por ejemplo, halogeniuros, por ejemplo
cloruro de ácido, anhídrido de ácido, o un éster activado.

15 Las reacciones anteriores se pueden llevar a cabo
de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, o como se
dan a conocer en los ejemplos que se encuentran más adelante.
La reacción se puede llevar a cabo de una manera conveniente
en la presencia de una base, y luego es seguida por
hidrogenación, de preferencia en la presencia de un
catalizador de hidrogenación. Las bases adecuadas incluyen,
por ejemplo, base de Hunig (es decir, di-isopropiletilamina),
20 y bases inorgánicas tales como bicarbonato de sodio. El
catalizador de hidrogenación, de preferencia un catalizador
de paladio, por ejemplo paladio sobre carbono o paladio
negro, se puede agregar entonces al producto resultante, por
ejemplo después de la concentración, y se agita bajo una
25 atmósfera de hidrógeno, por ejemplo durante aproximadamente

16 a aproximadamente 24 horas. El catalizador de paladio se puede agregar de preferencia desde aproximadamente el 5 por ciento molar hasta aproximadamente el 10 por ciento molar del producto concentrado.

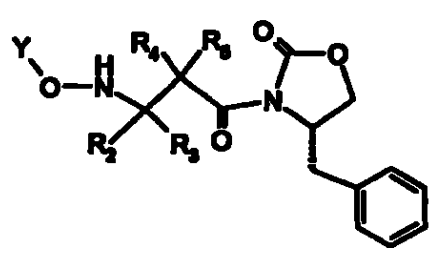
5 Los compuestos de la fórmula (V), utilizados como materiales de partida, se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (VII):



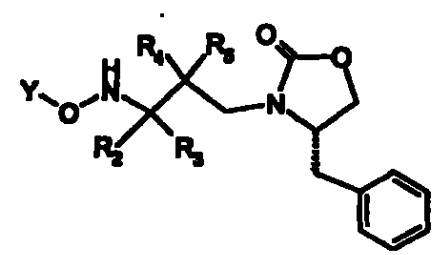
en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e Y son como se definen
15 anteriormente, por ejemplo bajo condiciones básicas ligeras, por ejemplo como se conoce en la materia.. Normalmente, esta reacción se puede llevar a cabo mediante la disolución del compuesto de la fórmula (VII), por ejemplo en una mezcla de un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano,
20 dimetilformamida, tolueno, dioxano, o CH_2Cl_2 , y agua, y se agrega peróxido de hidrógeno, y luego una solución acuosa de la base en agua a la mezcla enfriada. Los ejemplos de la base incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, y similares. La base se puede
25 utilizar de preferencia de aproximadamente 1.1 a

aproximadamente 1.5 equivalentes para el compuesto de la fórmula (VII).

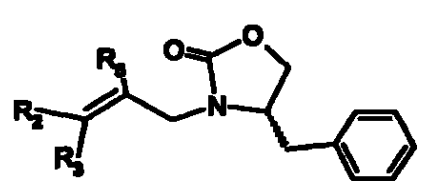
Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden producir, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (VIII), en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e Y son como se definen anteriormente, con ácido fórmico como se conoce en este campo. La reacción normalmente se puede llevar a cabo, por ejemplo, a 0°C, mediante la adición de una solución de anhídrido acético en ácido fórmico a una solución de un compuesto de la fórmula (VIII) en ácido fórmico.



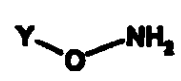
(VIII)



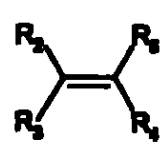
(IX)



(X)



(XI)



(XII)

Los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (IX), en donde R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son como se

definen anteriormente, con una solución de ácido p-toluensulfónico en un solvente orgánico inerte, y una solución de Na_2CO_3 , por ejemplo 1M, como se conoce en la técnica.

5 Los compuestos de la fórmula (IX) se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (X), en donde R_2 , R_3 , y R_5 son como se definen anteriormente, con un compuesto hidroxiprotegido de la fórmula (XI), en donde Y es arilo, alquilo, aralquilo, o
10 sililo, como se conoce en la materia.

El compuesto de la fórmula (X) se puede producir, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XII), con cloruro de pivaloilo, en donde R_4 es como se define anteriormente, como se conoce en este campo.

15 Hasta donde no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se da a conocer en los ejemplos que se encuentran más adelante.

20 Se utilizan las siguientes abreviaturas:

DIEA = di-isopropiletilamina

DMF = dimetilformamida

DMSO = sulfóxido de dimetilo

EtOAc = acetato de etilo

25 FC = cromatografía por evaporación

HATU = hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N'-N'-tetrametiluronio
MCPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico
PFP = pentafluorofenilo
5 p-TSA = ácido p-toluensulfónico
ta = temperatura ambiente
TFA = ácido trifluoroacético
THF = tetrahidrofurano

10 **Procedimiento General A: Síntesis de amida del ácido 2-{2(R)-[(formilhidroxiamino)-metil]-alcanoil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico (Esquema)**

Paso 1: Ácido 2-n-butil-acrílico (A-2)

A una solución del ácido alquil-malónico A-1 (R =
15 butilo normal (107.4 milimoles)) en etanol (200 mililitros) se le agrega piperidina (12.7 mililitros, 128.8 milimoles, 1.2 equivalentes) y formaldehído acuoso al 37 por ciento (40.0 mililitros, 536.9 milimoles, 5 equivalentes). La solución se calienta a 80°C, durante cuyo tiempo, aparece un
20 precipitado, y luego se vuelve a disolver gradualmente durante 1 hora. La mezcla de reacción se agita a 80°C durante la noche, y luego se enfría a temperatura ambiente. Los solventes se remueven bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en EtOAc, se lava sucesivamente con HCl 1M y
25 salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtra. El

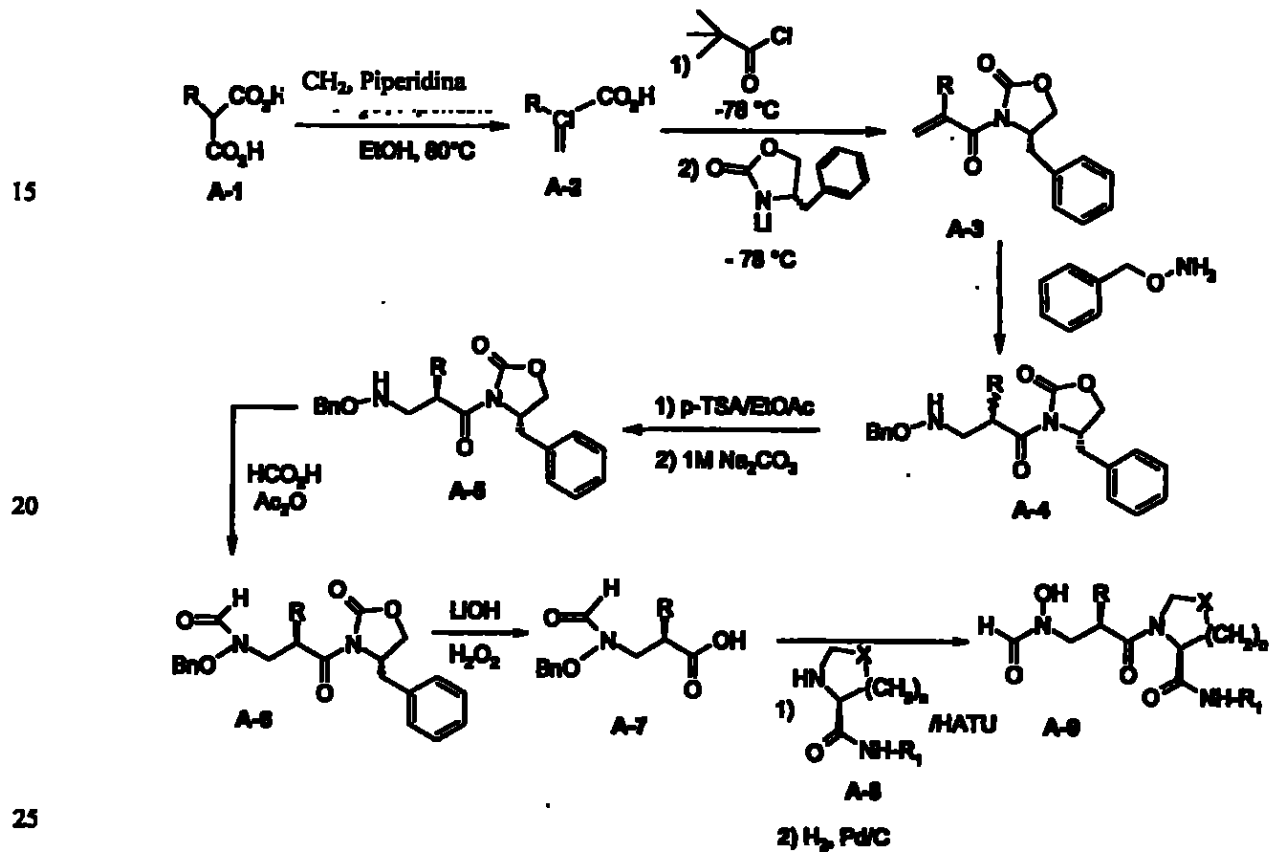
filtrado se concentra para dar el compuesto del título A-2 como un aceite transparente.

Paso 2: 4-bencil-3-(2-butil-acriloil)-oxazolidin-2-ona (A-3)

5 Se disuelve ácido 2-n-butil-acrílico (9.90 gramos, 77.2 milimoles, 1 equivalente) en tetrahidrofurano seco (260 mililitros), y se enfría a -78°C bajo nitrógeno. Se agregan base de Hunig (17.5 mililitros, 100.4 milimoles, 1.3 equivalentes) y cloruro de pivaloilo (9.5 mililitros, 77.2
10 milimoles, 1 equivalente) a una velocidad tal que la temperatura permanezca debajo de -60°C. La mezcla se agita a -78°C durante 30 minutos, se calienta a temperatura ambiente durante 2 horas, y finalmente se enfría de regreso hasta -78°C. En un matraz separado, se disuelve (S)-(-)-4-bencil-2-
15 oxazolidinona (13.49 gramos, 77.24 milimoles) en tetrahidrofurano seco (150 mililitros), y se enfría a -78°C bajo nitrógeno. Se agrega lentamente n-butil-litio (solución 2.5M en hexanos, 30.9 mililitros, 77.2 milimoles, 1 equivalente) a -78°C, y la mezcla se agita durante 30 minutos
20 a temperatura ambiente. El anión resultante se transfiere lentamente mediante una cánula hacia el recipiente de reacción original. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se apaga con KHCO_3 1M, y los solventes se
25 remueven bajo presión reducida. El residuo se divide entre

EtOAc y agua. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra para dar un aceite amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación (hexano:EtOAc = 4:1), para dar el compuesto del título **A-3** como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃) = δ 7.39-7.20 (m, 5H), 5.42-5.40 (d, J = 7.14 Hz, 2H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.29-4.16 (m, 2H), 3.40-3.35 (dd, J = 3.57, 13.46 Hz, 1H), 2.86-2.79 (dd, J = 9.34, 13.46 Hz, 1H), 2.42-2.37 (t, J = 7.69 Hz, 2H), 1.55-1.30 (m, 4H), 0.95-0.90 (t, J = 7.14 Hz, 3H). ES-MS: calculado para C₁₇H₂₁NO₃ (287.35); encontrado: 288.5 [M+H].



X = CH₂, -S-, -CH(OH)-, -CH(OR)-, -CH(SH)-, -CH(SR)-, -CF₂-, -C=N(OR)-, ó -CH(F)-; n = 0 a 3.

Paso 3: 4-bencil-3-[2-benciloxiamino-metil]-hexanoil]-oxazolidin-2-ona (sal de ácido p-toluensulfónico)

5 El compuesto A-3 (8.25 gramos, 28.7 milimoles) se mezcla con O-bencilhidroxilamina (7.07 gramos, 57.4 milimoles, 2 equivalentes), y se agita durante 40 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se disuelve en EtOAc, y se agrega ácido p-toluensulfónico (21.84 gramos, 10 114.8 milimoles, 4 equivalentes) para precipitar el exceso de O-bencilhidroxilamina como un sólido blanco. El sólido blanco se filtra, y el filtrado se concentra para dar un aceite amarillo crudo (el análisis de cromatografía de líquidos de alto rendimiento indicó una pequeña traza de material de 15 partida). La carga del aceite amarillo crudo con un exceso de dietiléter, y el enfriamiento 0°C durante 30 minutos, da un sólido, el cual se recolecta mediante filtración y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (único diaestereómero).

20 ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.07-8.04 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.59-7.39 (m, 10H), 7.18-7.15 (d, J = 7.69 Hz, 2H), 5.49-5.40 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.25-4.08 (m, 3H), 3.83-3.79 (d, J = 13.46 Hz, 1H), 3.15-3.11 (d, J = 13.46 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.83-1.67 (m, 4H), 1.40 (bs, 4H), 1.00-0.951 (t, J = 25 6.87, 3H). ES-MS: calculado para C₂₄H₃₀N₂O₄*C₇H₈O₃S (582.71); encontrado: 411.7 [M+H] base libre.

Paso 4: 4-bencil-3-[2-(benciloxiamino-metil)-hexanoil]-oxazolidin-2-ona (A-5)

A una solución de ácido p-toluensulfónico (22.9 gramos, 39.3 milimoles) disuelto en EtOAc (400 mililitros), se le agrega Na₂CO₃ 1M (200 mililitros, 5 equivalentes), y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran, y se concentran para dar el compuesto del título como un aceite opaco pálido.

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.57-7.38 (m, 10H), 4.98-4.90 (m, 2H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 3H), 3.64-3.57 (dd, J = 9.21, 12.64 Hz, 1H), 3.46-3.36 (td, J = 3.76, 13.05 Hz, 2H), 2.68-2.60 (dd, J = 10.03, 13.46 Hz, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 4H), 1.10-1.06 (t, J = 6.73 Hz, 3H). ES-MS: calculado para C₂₄H₃₀N₂O₄ (410.51); encontrado: 411.7 [M+H].

Paso 5: N-[2-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-hexil]-N-benciloxi-formamida (A-6)

Una solución del compuesto (A-5) (5.38 gramos, 13.1 milimoles, 1 equivalente) en ácido fórmico (7.4 mililitros, 196.6 milimoles, 15 equivalentes) se enfría a 0°C bajo nitrógeno. En un matraz separado, se enfría ácido fórmico (7.4 mililitros, 196.6 milimoles, 15 equivalentes) a 0°C bajo nitrógeno, y se agrega por goteo anhídrido acético (2.47

mililitros, 26.2 milimoles, 2 equivalentes). La solución se agita a 0°C durante 15 minutos. El anhídrido mixto resultante se transfiere lentamente mediante una jeringa al recipiente de reacción original. La mezcla se agita a 0°C durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentra, se recupera en CH₂Cl₂, y se lava sucesivamente con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra para dar un aceite opaco, el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación (hexano:EtOAc = 2:1, luego CH₂Cl₂:acetona = 9:1), para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, rotámetros): δ 8.38 (s, 0.7H), 8.21 (s, 0.3H), 7.54-7.35 (m, 10H), 5.0-5.00 (m, 2H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 4H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 1.89 (bs, 1H), 1.73 (bs, 1H), 1.49-1.44 (m, 3H), 1.10-1.06 (t, J = 6.73 Hz, 3H). ES-MS: calculado para C₂₅H₃₀N₂O₅ (438.52); encontrado: 439.7 [M+H].

Paso 6: Acido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico (A-7)

El compuesto A-6 (0.163 gramos, 0.372 milimoles, 1 equivalente) se disuelve en tetrahidrofurano (4.5 mililitros) y agua (1.5 mililitros), y se enfría a 0°C. Se agrega por goteo peróxido de hidrógeno (al 30 por ciento en agua, 228 microlitros, 2.23 milimoles, 6 equivalentes), seguido por la

adición lenta de una solución de hidróxido de litio (0.019 gramos, 0.446 milimoles, 1.2 equivalentes) en agua (350 microlitros). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción básica se apaga con resina
5 Amberlite IR-120 (H⁺) hasta un pH de 4 a 5, a 0°C. La resina se filtra y se enjuaga con EtOAc. La mezcla se concentra para remover el tetrahidrofurano, y luego se recupera en EtOAc. La capa acuosa se separa, y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra para dar un aceite opaco,
10 el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación (CH₂Cl₂:acetona = 4:1, luego acetona:metanol = 99:1), para dar el compuesto del título **A-7** como un aceite incoloro.

¹H RMN (DMSO-d₆, rotámetros): δ 11.2 (s, 1H), 8.20 (s, 0.2H), 7.95 (s, 0.8H), 7.33-7.41 (m, 5H), 4.87 (s, 2H), 3.71 (bs,
15 2H), 2.50 (bs, 1H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.14-1.28 (m, 4H), 0.857-0.813 (t, J = 13.1 Hz, 3H). ES-MS: calculado para C₁₅H₂₁NO₄ (279.33); encontrado: 278.5 [M-H], 302.5 [M+Na].

Paso 7: Amida del ácido 1-{2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-carboxílico

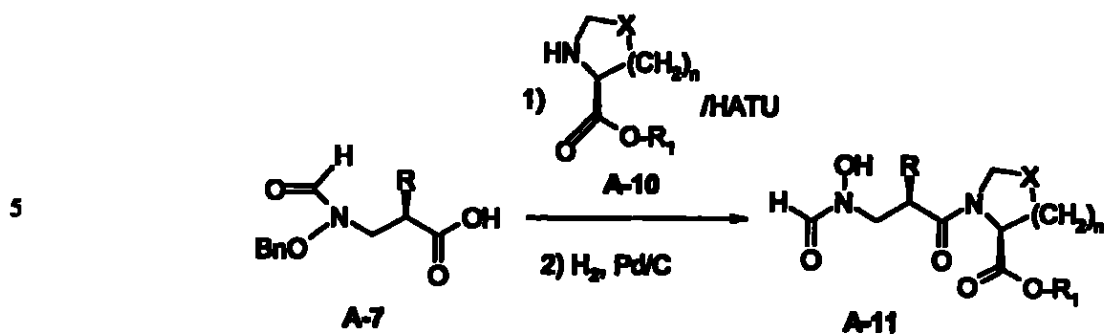
20 A una solución del compuesto **A-7** (0.190 gramos, 0.680 milimoles, 1 equivalente) en dioxano seco (4 mililitros) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se le agregan sucesivamente base de Hunig (391 microlitros, 2.24 milimoles, 3.3 equivalentes), amina **A-8** (0.748 milimoles, 1.1
25 equivalentes), y HATU (0.284 gramos, 0.748 milimoles, 1.1

equivalentes). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla se divide entre EtOAc y ácido cítrico al 10 por ciento. La capa orgánica se lava con salmuera y NaHCO_3 saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación (CH_2Cl_2 :acetona = 3:1), para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

Paso 8: Amida del ácido 1-{2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-carboxílico (A-9)

Se agrega Pd-C (0.059 gramos, 0.1 equivalentes) a una solución del compuesto anterior (0.550 milimoles, 1 equivalente) en una solución de 1:1 de EtOAc/etanol (12 mililitros) bajo nitrógeno. La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 36 horas. El catalizador se remueve mediante filtración a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentra, y el residuo se purifica mediante cromatografía de capa delgada de preparación (CH_2Cl_2 :acetona = 2:1), para dar el compuesto el título como un sólido amorfo.

Procedimiento General B: Síntesis de 1-{2(R)-formilhidroxiamino)-metil]-alcanoil}-pirrolidin-2(S)-carboxilato-éster



$\text{X} = \text{CH}_2, \text{S}$

10 $n = 0, 1, 2$

$\text{X} = \text{CH}_2, -\text{S}-, -\text{CH}(\text{OH})-, -\text{CH}(\text{OR})-, -\text{CH}(\text{SH})-,$
 $-\text{CH}(\text{SR})-, -\text{CF}_2-, -\text{C}=\text{N}(\text{OR})-, \text{ ó } -\text{CH}(\text{F})-; n = 0 \text{ a } 3.$

Paso 1: Ester del ácido 1-{2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-carboxílico

15 A una solución del compuesto A-7 (0.680 milimoles, 1 equivalente) en dioxano seco (4 mililitros) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se le agregan sucesivamente base de Hunig (391 microlitros, 2.24 milimoles, 3.3 equivalentes), amina A-10 (0.748 milimoles, 1.1 equivalentes), y HATU (0.284
 20 gramos, 0.748 milimoles, 1.1 equivalentes). El procesamiento usual y la purificación proporcionan el compuesto del título.

Paso 8: Ester del ácido 1-{2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-carboxílico (A-11)

Se agrega Pd-C (0.059 gramos, 0.1 equivalentes) a
 25 una solución del compuesto anterior (0.550 milimoles) en una

solución de 1:1 de EtOAc/etanol (12 mililitros) bajo nitrógeno. La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 36 horas. Siguiendo el mismo procedimiento que se da a conocer anteriormente, se obtiene el compuesto del título.

5

Ejemplo 1: Piridin-2-ilamida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-
10 formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y piridin-2-ilamida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-piridilo).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.7 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.50-8.44 (m, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H),
15 4.83-4.71 (m, 1H), 3.91-3.51 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.46-1.83 (m, 4H), 1.52-1.31 (m, 6H), 1.11-0.93 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₁₉H₂₆N₄O₄ (362.42); encontrado: 363.6 [M+H], 385.5 [M+Na].

20 **Preparación de la (piridin-2-il)amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico A-8 (X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-piridilo)**

Benciléster del ácido 2-S-(piridin-2-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico

Una solución del benciléster del ácido 2-S-
25 (clorocarbonil)-pirrolidin-1-carboxílico (5.0 gramos, 18.7

milimoles, 1 equivalente) en piridina (40 mililitros) se
enfria a 0°C bajo nitrógeno. Se agrega por goteo 2-
aminopiridina (5.27 gramos, 56.0 milimoles, 3 equivalentes)
en piridina (10 mililitros). La mezcla resultante se agita a
5 temperatura ambiente durante 4 horas, y luego se concentra.
El aceite residual se disuelve en EtOAc, y se lava
sucesivamente con agua, ácido cítrico al 10 por ciento,
NaHCO₃ saturado, y salmuera. La capa orgánica se seca sobre
Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra, para dar el
10 compuesto del título como un sólido opaco.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.8-10.7 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.51-8.49
(m, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.57-7.48 (m,
3H), 7.40-7.25 (m, 3H), 5.31-5.22 (m, 2H), 4.76-4.68 (m, 1H),
3.72-3.58 (m, 2H), 2.50-2.31 (m, 1H), 2.14-1.95 (m, 3H).

15 **Sal del ácido bromhídrico de (piridin-2-il)amida del ácido
pirrolidin-2-s-carboxílico**

Una solución del compuesto anterior (4.21 gramos,
13.0 milimoles, 1 equivalente) en AcOH (65 mililitros) a
temperatura ambiente, se trata con HBr (5.7M, al 33 por
20 ciento en AcOH, 110 mililitros, 649 milimoles, 50
equivalentes), y la mezcla se agita a temperatura ambiente
durante 2 horas. La carga de la mezcla de reacción con un
exceso de dietiléter, y el enfriamiento a 0°C durante 30
minutos, da un sólido, el cual se recolecta mediante
25 filtración y se seca al vacío, para proporcionar el compuesto

del título como un polvo castaño.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11.3 (s, 1H), 8.89 (bs, 1H), 8.57-8.5 (m, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 4.61 (bs, 1H), 3.47-3.45 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.21-2.07 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₁₀H₁₃N₃O*2HBr (353.05);
5 encontrado: 192.4 [M+H] base libre.

Ejemplo 2: (3-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico
10

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y (3-metil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico
15 A-8 [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(3-metil)piridilo]. El A-8 se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonilpirrolidin-1-carboxílico y 3-picolina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el
20 Ejemplo 1.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.45-8.42 (m, 1H), 8-7.8 (m, 1H), 7.4-7.36 (dd, 1H), 4.7 (bs, 1H), 3.8 (m, 4H), 3.15-3.3 (m, 1H), 2.37-2.3 (bs, 3H), 2.12 (bs, 4H), 1.65-1.43 (m, 6H), 1.03-1 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES-MS: calculado para C₁₉H₂₈N₄O₄ (376.45);
25 encontrado: 377.7 [M+H].

Ejemplo 3: (6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-
[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-
carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el
5 Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-
formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y (6-
metil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico
A-8 (X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(6-metil)piridilo). El A-8 se
prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-
10 pirrolidin-1-carboxílico y 6-picolina, como se describe para
la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-
carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.04-7.8 (m, 1H), 7.2-7.12 (d, J = 7.42
Hz, 1H), 4.75-4.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.85-3.71 (m, 4H),
15 3.21 (bs, 1H), 2.58 (bs, 3H), 2.3-2.1 (m, 4H), 1.67-1.42 (m,
6H), 1.06-1.04 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES-MS: calculado para
C₁₉H₂₉N₄O₄ (376.45); encontrado: 377.7 [M+H].

Ejemplo 4: (4-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-
20 [(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-
carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el
Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-
formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y (4-
25 metil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico

A-8 ($X = CH_2$, $n = 1$, $R_1 = 2-(4\text{-metil})\text{piridilo}$)).

1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.35-8.34 (d, $J = 4.67$ Hz, 1H), 8.08-7.98 (d, 1H), 4.75-4.73 (d, $J = 4.67$ Hz, 1H), 4.74 (bs, 1H), 3.73 (bs, 2H), 3.52 (bs, 2H), 2.49 (bs, 3H), 2.27-2.05 (m, 4H),
5 1.66-1.46 (m, 6H), 1.05 (bs, 3H). ES-MS: calculado para $C_{19}H_{29}N_4O_4$ (376.46); encontrado: 377.7 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 4-picolina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida
10 del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

Benciléster del ácido 2-S-(4-metil-piridin-2-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico

1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.33 (bs, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 7.81-
15 7.77 (m, 1H), 7.6-7.3 (m, 4H), 5.9-5.11 (m, 2H), 4.72-4.66 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 2.44 (bs, 3H), 2.34-1.98 (m, 4H). ES-MS: calculado para $C_{19}H_{21}N_3O_3$ (339.39); encontrado: 340.6 [M+H].

**Sal de ácido bromhídrico de la (4-metil-piridin-2-il)-amida
20 del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico**

1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.45-8.43 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 8.03 (bs, 1H), 7.29-7.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.64 (bs, 1H), 3.47 (bs, 2H), 2.63 (bs, 3H), 2.56-2.07 (m, 4H). ES-MS: calculado para $C_{11}H_{15}N_3O$ (205.12); encontrado: 206.4 [M+H].

Ejemplo 5: (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y la (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(5-fluoro)piridilo).
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.51-8.44 (m, 1H), 8.3-8.25 (m, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 4.75 (bs, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.21 (bs, 1H), 2.7-2.68 (m, 4H), 2.3-1.45 (m, 6H), 1.04 (d, 3H). ES-MS: calculado para C₁₈H₂₅FN₄O (380.42); encontrado: 381.7 [M+H].

El A-8 se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 5-fluoropiridin-2-il-amina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

Sal de ácido bromhídrico de la (5-fluoro-piridin-2-il)amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.58-8.57 (d, J = 3.02 Hz, 1H), 8.3-8.25 (m, 1H), 8.05-7.83 (m, 1H), 4.62-4.59 (d, J = 7.87 Hz, 1H), 3.46 (bs, 2H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₁₀H₁₂FN₃O (209.1); encontrado: 210.4 [M+H].

Ejemplo 6: (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y la (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 (X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(5-metil)piridilo).
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.95-7.92 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.6-7.58 (m, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.88-3.54 (bs, 2H), 3.33-3.29 (bs, 2H), 3.1-2.9 (m, 1H), 2.24 (bs, 3H), 2.11-1.87 (m, 4H), 1.48-1.26 (m, 6H), 0.87-0.85 (d, 3H). ES-MS: calculado para C₁₉H₂₈N₄O₄ (376.46); encontrado: 377.7 [M+H].

El A-8 se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y la 5-metil-piridin-2-il-amina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-ilamida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

Benciléster del ácido 2-S-(5-metil-piridin-2-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.36-8.35 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.57-7.14 (m, 5H), 5.3-5.11 (m, 2H), 4.74-4.68 (t, J = 9.34 Hz, 1H), 3.7-3.62 (m, 2H), 2.5 2 (bs, 3H), 2.41-2.06 (m, 4H). ES-MS: calculado para C₁₉H₂₁N₃O₃ (339.39); encontrado: 340.6 [M+H].

Sal de ácido bromhídrico de la (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.45-8.43 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.03 (bs, 1H), 7.29-7.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.64 (bs, 1H), 3.47 (bs, 2H), 2.63 (bs, 3H), 2.56-2.07 (m, 4H). ES-MS: calculado para C₁₁H₁₅N₃O (205.12); encontrado: 206.4 [M+H].

Ejemplo 7: (6-etil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal), y la (6-etil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(6-etil)piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.06-7.83 (m, 2H), 7.17-7.14 (d, J = 7.69 Hz, 1H), 4.77 (bs, 1H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.58-3.32 (m, 2H), 3.05 (bs, 1H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.3-2.07 (m, 3H), 1.65-1.38 (m, 10H), 1.04 (bs, 3H). ES-MS: calculado para C₂₀H₃₀N₄O₄ (390.48); encontrado: 391.4 [M+H].

El A-8 se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 6-etil-piridin-2-il-amina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amina del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

(6-etil-piridin-2-il)amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico (sal de ácido bromhídrico)

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.07-7.94 (m, 2H), 7.27-7.25 (d, J = 7.42 Hz, 1H), 4.61 (bs, 1H), 3.46 (bs, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H),
5 2.61-2.56 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₁₂H₁₇N₃O (219.1); encontrado: 220.2 [M+H].

Ejemplo 8: (5-trifluorometil-piridin-2-il)-amida del
ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-
10 pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y (5-trifluorometil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-
15 carboxílico A-8 [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(5-trifluorometil)piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.45-8.35 (m, 2H), 7.98 (bs, 1H), 4.8-4.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.84-3.73 (m, 2H), 3.54 (bs, 2H), 3.2 (bs, 1H), 2.34-2.1 (m, 4H), 1.65-1.46 (m, 6H), 1.05 (bs, 3H).
20 ES-MS: calculado para C₁₈H₂₅F₃N₄O₄ (430.43); encontrado: 431.3 [M+H].

El A-8 se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 5-trifluorometil-piridin-2-ilamina, como se describe para la
25 síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-

carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

(5-trifluorometil-piridin-2-ilamida) amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico (sal de ácido bromhídrico)

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.98 (bs, 1H), 8.49-8.40 (m, 2H), 4.67
5 (bs, 1H), 3.49-3.47 (d, 2H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₁₁H₁₂F₃N₃O (259.1); encontrado: 260.2 [M+H].

**Ejemplo 9: (6-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-
10 R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-S-
carboxílico**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el
procedimiento general A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-
formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y (6-
15 fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico
A-8 [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(5-trifluorometoxi)piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.14 (bs, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.04-
7.02 (m, 1H), 4.70 (bs, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.72-3.47 (m,
2H), 3.24 (bs, 1H), 2.3-2.06 (m, 4H), 1.64-1.45 (m, 6H), 1.04
20 (d, 3H). ES-MS: calculado para C₁₈H₂₅FN₄O₄ (380.42);
encontrado: 381.3 [M+H].

El A-8 se prepara a partir del benciléster del
ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 6-fluoro-
piridin-2-ilamina, como se describe para la síntesis de la
25 piridin-2-ilamida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de

ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

(6-fluoro-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-amina

A una solución de 2,6-di-fluoro-piridina (2.2 gramos, 1 equivalente) en dimetilformamida (20 mililitros),
5 se le agrega 4-metoxi-bencilamina (5.6 gramos, 2.2 equivalentes) y carbonato de potasio (12 gramos, 4.4 equivalentes). Después de calentar a 50°C durante 16 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente, y se filtra a través de Celite. El filtrado se concentra bajo presión
10 reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de hexano:EtOAc (19:1-4:1) para dar el compuesto del título
¹H RMN (CDCl₃): δ 7.49-7.41 (dd, J = 7 y 8 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.19-6.13 (m, 2H), 4.40 (d, J = 6
15 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H). ES-MS: calculado para C₁₃H₁₃FN₂O (232.25); encontrado: 233.4 [M+H].

Benciléster del ácido 2-S-(6-fluoro-piridin-2-il-carbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico

Se hacen reaccionar benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y (3-fluoro-fenil)-(4-metoxi)-amina, para dar el intermediario de amida, como se describe para la síntesis del benciléster del ácido 2-S-(piridin-2-il-carbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico en el
Ejemplo 1. Este intermediario se trata con ácido
25 trifluoroacético acuoso al 90 por ciento, para dar el

compuesto del título.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82-7.74 (dd, J = 8 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 6.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.30-5.18 (m, 3H), 3.60-3.59 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 4H). ES-MS: calculado para C₁₈H₁₈FN₃O₃ (343.35); encontrado: 344.3 [M+H].

Sal de ácido bromhídrico de la (6-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara a partir del intermediario anterior, como se describe para la síntesis de la piridin-2-ilamida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.4-7.3 (m, 1H), 6.21-6.17 (m, 1H), 4.88-4.87 (d, 1H), 3.86 (bs, 1H), 2.89-2.69 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₁₀H₁₂FN₃O (209.1); encontrado: 242.3 [M+K].

Ejemplo 10: (4,6-di-metil-1-oxi-piridin-2-il)amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento general A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R= butilo normal), y (4,6-di-metil-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(4,6-di-metil-1-oxi)-piridilo].

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.29 (bs, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.24 (bs, 1H), 4.86-4.83 (d, $J = 7.692$ Hz, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.53-3.5 (m, 2H), 3.24 (bs, 1H), 2.57 (bs, 3H), 2.47 (bs, 3H), 2.3-2.12 (m, 4H), 1.97-1.43 (m, 6H), 1.01 (bs, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ (406.48); encontrado: 407.3 [M+H].

Sal de ácido bromhídrico de la (4,6-di-metil-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

Se hacen reaccionar benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 4,6-di-metil-piridin-2-ilamina, para dar el intermediario de amida, como se describe para la síntesis del benciléster del ácido 2-S-(piridin-2-il-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico en el Ejemplo 1. Este intermediario, después de la oxidación con MCPBA, seguida por su tratamiento con HBr-AcOH, proporciona el compuesto del título.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.2-8.19 (d, $J = 1.92$ Hz, 1H), 7.34-7.33 (d, $J = 1.92$ Hz, 1H), 4.98-4.96 (d, $J = 9.87$ Hz, 1H), 3.48-3.46 (d, $J = 6.49$ Hz, 2H), 2.60 (bs, 4H), 2.55 (bs, 3H), 2.2-2.09 (m, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (235.13); encontrado: 258.3 [M+Na].

Ejemplo 11: (4-metil-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal), y (4-metil-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(4-metil-1-oxi)-piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.45-8.42 (d, J = 6.32 Hz, 1H), 8.3 (bs, 1H), 7.17-7.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.91-4.89 (d, J = 7.42 Hz, 1H), 3.87-3.66 (m, 2H), 3.53 (bs, 2H), 3.22 (bs, 1H), 2.5 (bs, 3H), 2.34-2.33 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.13-2.12 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 1.68-1.45 (m, 6H), 1.02 (bs, 3H). ES-MS: calculado para C₁₉H₂₈N₄O₅ (392.46); encontrado: 393.3 [M+H].

Sal de ácido bromhídrico de la (4-metil-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

Se hacen reaccionar benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 4-metil-piridin-2-ilamina, para dar el intermediario de amida, como se describe para la síntesis del benciléster del ácido 2-S-(piridin-2-il-carbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico en el Ejemplo 1. Este intermediario, después de la oxidación con MCPBA, seguida por su tratamiento con HBr-AcOH, proporciona el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.54-8.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.32-8.315 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 4.98-4.96 (d, J = 6.77 Hz, 1H), 3.48-3.46 (d, J = 4.39 Hz, 2H), 2.62-2.54 (m,

4H), 2.2-2.07 (m, 3H). ES-MS: calculado para $C_{11}H_{15}N_3O_2$ (221.12); encontrado: 222.3 [M+H].

Ejemplo 12: piridin-2-ilamida del ácido 1-{2-R-[(formil-
5 hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-azetidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal), y (piridin-2-il)-amida del ácido azetidin-2-carboxílico A-8 [X
10 = CH_2 , n = 1, R_1 = 2-piridilo].

1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 10.74 (bs, 1H), 8.52 (bs, 1H), 8.29 (bs, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.32 (bs, 1H), 5.11 (bs, 1H), 4.35 (bs, 1H), 3.75-3.55 (m, 4H), 2.71-2.44 (m, 2H), 1.46 (bs, 6H), 1.06 (bs, 3H). ES-MS: calculado para $C_{17}H_{24}N_4O_4$ (348.40);
15 encontrado: 349.3 [M+H].

El A-8 se prepara a partir de 1-terbutiléster del ácido azetidin-1,2-dicarboxílico y piridin-2-ilamina, como se describe en seguida.

**Terbutiléster del ácido 2-S-(piridin-2-ilcarbamoil)-azetidin-
20 1-carboxílico**

El ácido azetidin-carboxílico protegido con Boc se prepara mediante la reacción del aminoácido libre con Boc-anhídrido en la presencia de $NaHCO_3$, tetrahidrofurano:agua (1:1, volumen/volumen). El aminoácido protegido se acopla con
25 2-amino-piridina, utilizando HATU/DIEA/DMF, para dar la amida

protegida.

^1H RMN (CDCl_3): δ 8.52-8.49 (m, 2H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.32-7.28 (dd, 1H), 5.02-4.97 (t, $J = 8.42$ y 8.24 Hz, 1H), 4.2-4.06 (m, 2H), 2.75-2.7 (t, $J = 6.04$ y 8.24 Hz, 2H), 1.73-1.63 (m, 9H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (277.32); encontrado: 278.5 $[\text{M}+\text{H}]$.

Sal de ácido clorhídrico de la piridin-2-il-amida del ácido azetidín-2-S-carboxílico

La amida protegida se trata con HCl 4.0M-dioxano, para dar la sal de HCl del A-8.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.56-8.54 (dd, 1H), 8.29-8.26 (d, $J = 7.97$ Hz, 1H), 8.10-8.05 (dd, 1H), 7.41-7.37 (dd, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.17-3.9 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 2H). ES-MS: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (177.2); encontrado: 178.4 $[\text{M}+\text{H}]$.

15

Ejemplo 13: (4,6-dimetil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidín-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 ($R =$ butilo normal) y (4,6-di-metil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidín-2-carboxílico A-8 [$X = \text{CH}_2$, $n = 1$, $R_1 = 2$ -(5-trifluorometil)piridilo].

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, rotámeros): δ 10.5 (s, 1H), 10.3 (s, 0.4H),

25

9.87 (s, 0.6H), 8.44 (s, 0.5H), 7.97 (s, 0.5H), 7.89 (s, 1H),
6.98 (s, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 3.84-3.45 (m, 4H), 3.32 (bs,
1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.29-2.05 (m, 4H), 1.64-1.46
(m, 6H), 1.11-0.925 (m, 3H). ES-MS: calculado para $C_{20}H_{30}N_4O_4$
5 (390.48); encontrado: 391.4 [M+H].

**Sal de ácido bromhídrico de la (4,6-di-metil-piridin-2-il)-
amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico**

Se hacen reaccionar benciléster del ácido 2-
clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 4,6-dimetil-piridin-
10 2-ilamina, para dar el intermediario de amida, como se
describe para la síntesis del benciléster del ácido 2-S-
(piridin-2-il-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico en el
Ejemplo 1. Este intermediario, con el tratamiento con HBr-
AcOH, proporciona el compuesto del título.

15 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 11.3 (s, 1H), 10.2 (bs, 1H), 7.87 (s, 1H),
7.17 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.58 (bs, 1H), 2.50
(s, 3H), 2.17-2.06 (m, 3H). ES-MS: calculado para
 $C_{12}H_{17}N_3O \cdot 21HBr$ (219.28); encontrado: 220.5 [M+H] base libre.

20 **Ejemplo 14: Síntesis de (4-etil-piridin-2-il)-amida del
ácido 1-(2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-
pirrolidin-2-S-carboxílico**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con
el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-
25 formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y (4-

etil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico
A-8 [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(4-etil)piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆, rotámeros): δ 10.6 (bs, 1H), 10.23 (s, 0.4H),
9.87 (s, 0.6H), 8.38-8.36 (m, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.99 (bs,
5 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 4.75 (bs, 1H), 3.75 (bs, 4H), 3.20
(bs, 1H), 2.82-2.75 (q, J = 7.56 Hz, 2H), 2.05 (bs, 4H),
1.65-1.45 (m, 6H), 1.38-1.33 (t, J = 7.56 Hz, 3H), 1.04 (bs,
3H). ES-MS: calculado para C₂₀H₃₀N₄O₄ (390.48); encontrado:
391.4 [M+H].

10 El A-8 se prepara a partir del benciléster del
ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 4-etil-
piridin-2-ilamina, como se describe para la síntesis de la
piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de
ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

15 **Benciléster del ácido 2-S-(4-etil-piridin-2-ilcarbamoyl)-
pirrolidin-1-carboxílico**

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.8-10.7 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 8.39-8.36
(m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57-7.25 (m, 5H), 7.18-7.17 (m, 1H),
5.27-5.25 (m, 2H), 4.74-4.68 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H),
20 2.83-2.77 (q, J = 6.50 Hz, 2H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.13-1.98
(m, 3H), 1.40-1.35 (t, J = 7.55 Hz, 3H). ES-MS: calculado
para C₂₀H₂₃N₃O₃ (353.42); encontrado: 354.2 [M+H].

**Sal de ácido bromhídrico de la (4-etil-piridin-2-il)-amida
del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico**

25 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11.43 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 8.24

(bs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.49-3.47 (m, 2H), 2.89-2.82 (q, J = 7.51 Hz, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.33-2.07 (m, 3H), 1.40-1.35 (t, J = 7.56 Hz, 3H). ES-MS: calculado para $C_{12}H_{17}N_3O \cdot 2HBr$ (219.28); encontrado: 220.3 [M+H] base libre.

Ejemplo 15: (3-hidroxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-s-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y (3-benciloxi-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(3-benciloxi)piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆, rotámeros): δ 10.94 (bs, 1H), 10.34 (bs, 1H), 9.88 (bs, 1H), 8.10-8.09 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 4.85 (bs, 1H), 3.87-3.74 (m, 4H), 3.21 (s, 1H), 2.29 (bs, 1H), 2.19-2.11 (m, 3H), 1.65-1.44 (m, 6H), 1.03 (bs, 3H). ES-MS: calculado para C₁₈H₂₆N₄O₅ (378.42); encontrado: 379.2 [M+H].

El A-8 se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 3-benciloxi-piridin-2-ilamina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

Benciléster del ácido 2-S-(3-benciloxi-piridin-2-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.1-10.0 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.73-7.40 (m, 12H), 5.32-5.26 (m, 4H), 4.66-4.64 (m, 5 1H), 3.67-3.54 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 3H).

ES-MS: calculado para C₂₅H₂₅N₃O₄ (431.48); encontrado: 432.3 [M+H].

Sal de ácido bromhídrico de la (3-benciloxi-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.9 (bs, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.68-7.51 (m, 6H), 5.42 (s, 2H), 4.71 (bs, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.65-2.47 (m, 1H), 2.19-1.93 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₁₇H₁₉N₃O₂*2HBr (297.35); encontrado: 298.3 [M+H] base libre.

15 **(3-benciloxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-R-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-S-carboxílico**

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.95 (bs, 1H), 8.42 (bs, 1H), 8.16-8.14 (m, 2H), 7.76-7.39 (m, 10H), 5.33 (bs, 2H), 5.06 (bs, 2H), 20 3.88-3.85 (m, 2H), 3.65-3.63 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 4H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.03-0.976 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₃₂H₃₈N₄O₅ (558.67); encontrado: 559.3 [M+H].

Ejemplo 16: isoquinolin-1-ilamida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal), y (isoquinolin-1-il)-amida pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [X = CH₂, n = 1, R₁ = 1-isoquinolinilo].

¹H RMN (DMSO-d₆, rotámetros): δ 10.78 (bs, 1H), 10.26 (s, 0.4H), 9.90 (s, 0.6H), 8.51-9.49 (m, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 4.82 (bs, 1H), 3.20 (bs, 1H), 2.28-2.12 (m, 4H), 1.53-1.40 (m, 6H), 0.944 (bs, 3H). ES-MS: calculado para C₂₂H₂₈N₄O₄ (412.48); encontrado: 413.4 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 1-amino-isoquinolina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

Sal de ácido bromhídrico de la (isoquinolin-1-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.97 (bs, 1H), 8.72-8.68 (d, J = 8.241 Hz, 1H), 8.48-8.46 (d, J = 6.044 Hz, 1H), 8.32-8.2 (t, J = 8.24 y 8.93 Hz, 1H), 8.18-8.15 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 8.07-8.0 (m, 1H), 4.92 (bs, 1H), 3.52 (bs, 2H), 2.4-2.31 (m, 1H), 2.23-2.1

(m, 3H). ES-MS: calculado para $C_{14}H_{15}N_3O$ (241.12); encontrado: 242.3 [M+H].

Isoquinolin-1-ilamida del ácido 1-{2-R-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

5 1H RMN (DMSO- d_6): δ 10.8 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28-8.25 (m, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 5H), 5.08 (bs, 2H), 4.81 (bs, 1H), 3.90 (bs, 2H), 3.78 (bs, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.51-1.36 (m, 6H), 0.946-10 0.901 (t, J = 6.87 Hz, 3H). ES-MS: calculado para $C_{29}H_{34}N_4O_4$ (502.60); encontrado: 503.4 [M+H].

Ejemplo 17: Quinolin-3-ilamida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y quinolin-3-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 [X = CH_2 , n = 1, R_1 = 3-quinolinilo].

20 1H RMN (DMSO- d_6 , rotámeros): δ 10.82 (bs, 1H), 10.25 (s, 0.3H), 9.98 (s, 0.7H), 9.34 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 4.84 (bs, 1H), 3.83-3.72 (m, 4H), 3.24 (s, 1H), 2.25-2.10 (m, 4H), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.06 (bs, 3H). ES-25 MS: calculado para $C_{22}H_{28}N_4O_4$ (412.48); encontrado: 413.3

[M+H].

El A-8 se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 3-amino-quinolina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

Benciléster del ácido 2-S-(quinolin-3-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 11.0-10.9 (d, $J = 15.9$ Hz, 1h), 9.34-9.33 (m, 1H), 8.66-8.65 (m, 1H), 8.27-8.24 (m, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.29-7.17 (m, 2H), 5.28-5.27 (m, 2H), 4.82-4.74 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 2.55-2.33 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (375.42); encontrado: 376.3 [M+H].

Sal de ácido bromhídrico de la (quinolin-3-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 11.4 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.93-8.92 (bs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30-8.28 (s, 1H), 8.15-8.12 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.26-2.09 (m, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HBr}$ (241.29); encontrado: 242.2 [M+H] base libre.

Quinolin-3-ilamida del ácido 1-{2-R-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.82 (bs, 1H), 9.33 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H), 8.42 (bs, 1H), 8.25-8.22 (m, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.63 (bs, 5H), 5.07 (bs, 2H), 4.84 (bs, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.14 (bs, 1H), 2.33-2.17 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.67-1.45 (m, 6H), 1.04 (m, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$ (502.60); encontrado: 503.4 [M+H].

Ejemplo 18: 4-metil-piridin-2-ilamida del ácido 1-{2-R-
10 [(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-azetidín-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y (4-metil-piridin-2-il)-amida del ácido azetidín-2-carboxílico A-8 [X = CH_2 , n = 1, R_1 = 2-(4-Me-piridilo)].

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.36-8.35 (d, J = 4.12 Hz, 1H), 8.14-8.03 (d, J = 23 Hz, 1H), 7.16-7.15 (d, J = 3.85 Hz, 1H), 5.06 (bs, 1H), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.75-3.72 (d, J = 7.42 Hz, 1H), 3.53 (bs, 2H), 2.51 (bs, 3H), 2.41 (bs, 2H), 1.44 (bs, 6H), 1.03 (bs, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ (362.43); encontrado: 363.3 [M+H].

El A-8 se prepara a partir del 1-terbutiléster del ácido azeitidín-1,2-dicarboxílico y 4-metil-piridin-2-ilamina, como se describe en seguida.

2-S-(4-metil-piridin-2-ilcarbamoyl)-amida de azetidina

El aminoácido protegido con N-Boc se acopla con 2-amino-piridina- utilizando HATU/DIEA/DMF, para dar la amida protegida. La amida protegida se trata con HCl 4.0M-dioxano para dar la sal de HCl del **A-8**.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.41 (bs, 1H), 8.17-8.14 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.99-7.96 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.2-4.12 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.47 (s, 3H). ES-MS: calculado para C₁₀H₁₃N₃O (191.11); encontrado: 192.3 [M+H].

Ejemplo 19: 5-metil-piridin-2-ilamida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-azetidín-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido azetidín-2-carboxílico **A-8** [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(5-Me-piridilo)].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.07 (bs, 1H), 7.94-7.91 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.56-7.53 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.48 (bs, 1H), 3.37 (bs, 2H), 2.28 (bs, 1H), 2.17 (bs, 4H), 1.18 (bs, 6H), 0.77 (bs, 3H). ES-MS: calculado para C₁₈H₂₆N₄O₄ (362.43); encontrado: 363.3 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del 1-terbutiléster del

ácido azetidín-1,2-dicarboxílico y 5-metil-piridin-2-ilamina, como se describe en seguida.

2-8-(5-metil-piridin-2-ilcarbamoil)-amida de azetidina

El aminoácido protegido con N-Boc se acopla con dos
5 2-amino-piridina, utilizando HATU/DIEA/DMF, para dar la amida protegida. La amida protegida se trata con HCl 4.0M-dioxano, para dar la sal de HCl del **A-8**.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.41 (bs, 1H), 8.17-8.14 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.99-7.96 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.2-4.12
10 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

ES-MS: calculado para C₁₀H₁₃N₃O (191.11); encontrado: 192.3 [M+H].

Ejemplo 20: 5-fluoro-piridin-2-ilamida del ácido 1-{2-R-
15 [(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-azetidín-2-8-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y (5-
20 fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido azetidín-2-carboxílico **A-8** [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(5-F-piridilo)].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.52 (bs, 1H), 8.36-8.33 (t, J = 3.3 y 5.2 Hz, 1H), 8.01-7.93 (dd, J = 4.95 y 8.52 Hz, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.33 (bs, 2H), 3.74 (bs, 1H), 3.53 (bs, 2H), 2.41 (bs,
25 2H), 1.42 (bs, 6H), 1.03 (bs, 3H). ES-MS: calculado para

$C_{17}H_{23}FN_4O_4$ (366.69); encontrado: 367.2 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir de 1-terbutiléster del ácido azetidín-1,2-dicarboxílico y 5-metil-piridin-2-ilamina, como se describe en seguida.

5 **2-S-(5-fluoro-piridin-2-ilcarbamoyl)amida de azetidina**

El aminoácido protegido con N-Boc, se acopla con 2-amino-piridina, utilizando HATU/DIEA/DMF, para dar la amida protegida. La amida protegida se trata con HCl 4.0M-dioxano, para dar la sal de HCl de la amina libre.

10 1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.58-8.57 (d, $J = 3.02$ Hz, 1H), 8.32 (bs, 1H), 8.06-7.9 (m, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.17-3.98 (m, 2H), 2.93-2.74 (m, 2H). ES-MS: calculado para $C_9H_{10}FN_3O$ (195.08); encontrado: 196.2 [M+H].

15 **Ejemplo 21: (5-trifluorometil-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-
20 formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y (5-trifluorometil-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [X = CH_2 , n = 1, $R_1 = 2$ -(5-trifluorometil-1-oxi)-piridilo].

1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.15 (bs, 1H), 8.64-8.62 (d, $J = 8.79$ Hz,
25 1H), 7.98-7.96 (d, $J = 9.34$ Hz, 1H), 5.04-5.0 (m, 1H), 3.87-

3.73 (m, 2H), 3.65 (bs, 2H), 3.49-3.48 (m, 1H), 2.34 (bs, 2H), 2.13-2.12 (d, $J = 2.47$ Hz, 2H), 1.67-1.45 (m, 6H), 1.03 (bs, 3H). ES-MS: calculado para $C_{19}H_{25}F_3N_4O_5$ (446.43); encontrado: 447.3 [M+H].

5 El **A-8** se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidín-1-carboxílico y 3-amino-quinolina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidín-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

10 **Benciléster del ácido 2-S-(5-trifluorometil-1-oxi-piridin-2-ilcarbamoyl)-pirrolidín-1-carboxílico**

Se hacen reaccionar benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidín-1-carboxílico y 5-trifluorometil-piridin-2-ilamida, para dar el intermediario de amida, como
15 se describe para la síntesis del benciléster del ácido 2-S-(piridin-2-il-carbamoyl)-pirrolidín-1-carboxílico en el Ejemplo 1. Este intermediario, después de la oxidación con MCPBA, proporciona el compuesto del título.

1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 9.15 (bs, 1H), 8.67-8.58 (dd, $J = 8.79$ y
20 9.07 Hz, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.57 (bs, 2H), 7.37-7.34 (d, $J = 8.065$ Hz, 2H), 5.29-5.26 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 5.1-5.0 (m, 1H), 3.68-3.53 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.2-2.05 (m, 2H). ES-MS: calculado para $C_{19}H_{18}F_3N_3O_4$ (409.12); encontrado: 410.2 [M+H].

25 **Sal de ácido bromhídrico de la (5-trifluorometil-1-oxi-**

piridin-2-il)amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

El tratamiento del intermediario N-protegido anterior, con HBr-AcOH, proporciona el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.21 (bs, 1H), 8.66-8.63 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 8.06-8.02 (dd, J = 1.37 Hz, 1H), 5.05-5.0 (t, J = 6.58 y 7.14 Hz, 1H), 3.58-3.47 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.23-2.1 (m, 2H). ES-MS: calculado para C₁₁H₁₂F₃N₃O₂ (275.09); encontrado: 276.1 [M+H].

10 **Ejemplo 22: (4-etil-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y (4-etil-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(4-etil-1-oxi-piridilo)].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.47-8.45 (d, J = 6.593 Hz, 1H), 8.35-8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 4.92-4.89 (t, J = 4.7 y 3.02 Hz, 1H), 3.85-3.80 (t, J = 6.49 y 8.24 Hz, 2H), 3.53 (bs, 2H), 3.22 (bs, 1H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.35-2.13 (m, 4H), 1.68-1.36 (m, 6H), 1.02 (bs, 3H). ES-MS: calculado para C₂₀H₃₀N₄O₅ (406.48); encontrado: 407.3 [M+H].

25 **Benciléster del ácido 2-S-(4-etil-1-oxi-piridin-2-**

ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico

Se hacen reaccionar benciléster del ácido 2-clorocarbonil-1-oxi-piridin-2-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico y 4-etil-piridin-2-ilamina, para dar el
5 intermediario de amida, como se describe para la síntesis del benciléster del ácido 2-S-(piridin-2-il-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico en el Ejemplo 1. Este intermediario, después de su oxidación con MCPBA, proporciona el compuesto del título.

10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.8-8.12 (m, 1H), 7.4-7.2 (m, 1H), 6.85-6.83 (d, $J = 6.59$ Hz, 1H), 5.3-5.1 (m, 2H), 4.57 (bs, 1H), 3.71-3.54 (m, 2H), 2.7-2.63 (dd, $J = 7.42$ Hz, 2H), 2.24-1.73 (m, 4H), 1.3-1.2 (m, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ (369.17); encontrado: 370.2 [M+H].

15 **Sal de ácido bromhídrico de la (4-etil-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico**

El tratamiento del intermediario N-protegido anterior, con HBr-AcOH, proporciona el compuesto del título.

20 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.56-8.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.36-8.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.33-7.3 (dd, $J = 2.37$ y 2.47 Hz, 1H), 5.0-4.96 (t, $J = 8.24$ y 5.49 Hz, 1H), 3.39-3.42 (m, 2H), 2.88-2.81 (dd, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.2-2.05 (m, 3H), 1.29-1.25 (t, $J = 7.14$ y 6.87 Hz, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (235.13); encontrado: 236.2 [M+H].

Ejemplo 23: (4-fenil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y (4-fenil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(4-fenil)-piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.6-8.45 (m, 1H), 8.3-7.6 (m, 5H), 4.8 (bs, 1H), 3.85-3.71 (m, 2H), 3.31 (bs, 1H), 2.32-1.98 (m, 4H), 1.76-1.43 (m, 6H), 1.04 (bs, 3H). ES-MS: calculado para C₂₄H₃₀N₄O₄ (438.53); encontrado: 439.4 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 4-fenil-piridin-2-ilamina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

Benciléster del ácido 2-S-(4-fenil-piridin-2-il-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico

¹H RMN (CDCl₃): δ 8.8-8.12 (m, 1H), 7.4-7.2 (m, 1H), 6.85-6.83 (d, J = 6.59 Hz, 1H), 5.3-5.1 (m, 2H), 4.57 (bs, 1H), 3.71-3.54 (m, 2H), 2.7-2.63 (dd, J = 7.42 Hz, 2H), 2.24-1.73 (m, 4H), 1.3-1.2 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₂₀H₂₃N₃O₄ (369.17); encontrado: 370.2 [M+H].

Sal de ácido bromhídrico de la (4-fenil-piridin-2-il)amida

del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.64-8.63 (d, $J = 5.22$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.94-7.91 (dd, $J = 1.65$ y 1.1 Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 5H), 4.68 (bs, 1H), 3.5-3.46 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H),
 5 2.24-2.09 (m, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (267.14);
 encontrado: 268.3 [M+H].

Ejemplo 24: (4-fenil-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y (4-fenil-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 [X = CH_2 , n = 1, $\text{R}_1 = 2$ -(4-fenil-1-oxi)-
 15 piridilo].

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.78-8.79 (d, $J = 2.47$ Hz, 1H), 8.64-8.62 (d, $J = 6.87$ Hz, 1H), 7.9-7.6 (m, 5H), 4.99-4.96 (t, $J = 4.67$ y 3.3 Hz, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.53 (bs, 2H), 3.24 (bs, 1H), 2.35-2.15 (m, 4H), 1.68-1.45 (m, 6H), 1.05-1.03 (d, $J =$
 20 6.59 Hz, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ (454.53);
 encontrado: 455.3 [M+H].

Benciléster del ácido 2-S-(4-fenil-1-oxi-piridin-2-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico

25 Se hacen reaccionar benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 4-fenil-piridin-2-

ilamina, para dar el intermediario de amida, como se describe para la síntesis del benciléster del ácido 2-S-(piridin-2-il-carbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico en el Ejemplo 1. Este intermediario, después de su oxidación con MCPBA, proporciona el compuesto del título.

^1H RMN (CDCl_3): δ 8.3-8.2 (m, 1H), 7.96-7.13 (m, 12H), 5.73-5.12 (m, 2H), 4.7-4.4 (m, 1H), 3.8-3.5 (m, 2H), 2.5-2.01 (m, 4H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ (417.17); encontrado: 418.1 [M+H].

10 **Sal de ácido bromhídrico de la (4-fenil-1-oxi-piridin-2-il)amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico**

El tratamiento del intermediario N-protegido anterior, con HBr-AcOH, proporciona el compuesto del título.

15 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.79-8.78 (d, $J = 2.47$ Hz, 1H), 8.7-8.67 (d, $J = 6.87$ Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.79-7.64 (m, 5H), 5.03-4.97 (dd, $J = 6.59$ Hz, 1H), 3.53-3.44 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.28-2.09 (m, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (283.13); encontrado: 284.2 [M+H].

20 **Ejemplo 25: (4-trifluorometil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y (4-

25

trifluorometil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [$X = CH_2$, $n = 1$, $R_1 = 2-(4-trifluorometil)piridilo]$.

1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.8-8.78 (d, $J = 5.22$ Hz, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.66-7.65 (d, $J = 4.67$ Hz, 1H), 4.8-4.77 (t, $J = 4.12$ y 4.4 Hz, 1H), 3.86-3.7 (m, 2H), 3.52 (bs, 2H), 3.2 (bs, 1H), 2.33-2.1 (m, 4H), 1.64-1.45 (m, 6H), 1.06-1.04 (d, $J = 6.32$ Hz, 3H). ES-MS: calculado para $C_{19}H_{25}F_3N_4O_4$ (430.43); encontrado: 431.3 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 4-trifluorometil-piridin-2-ilamina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

Sal de ácido bromhídrico de la (4-trifluorometil-piridin-2-il)amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.93-8.85 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 4.67-4.65 (d, $J = 6.593$ Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 3H). ES-MS: calculado para $C_{11}H_{12}F_3N_3O$ (259.1); encontrado: 260.2 [M+H].

Ejemplo 26: (4-trifluorometil-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con

el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-
formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y (4-
trifluorometil-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido
pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(4-
5 trifluorometil-1-oxi)-piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.79-8.76 (m, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.73-
7.65 (m, 1H), 5.04-5.0 (m, 1H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.52 (bs,
2H), 3.3 (bs, 1H), 2.32-2.13 (m, 2H), 1.77-1.44 (m, 6H),
1.04-1.02 (d, J = 6.04 Hz, 3H). ES-MS: calculado para
10 C₁₉H₂₅F₃N₄O₅ (446.43); encontrado: 447.3 [M+H].

**Sal del ácido bromhídrico de la (4-trifluorometil-1-oxi-
piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico**

Se hacen reaccionar benciléster del ácido 2-
clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 4-trifluorometil-
15 piridin-2-ilamina, para dar el intermediario de amida, como
se describe para la síntesis del benciléster del ácido 2-S-
(piridin-2-il-carbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico en el
Ejemplo 1. Este intermediario, después de su oxidación con
MCPBA, seguida por la remoción del grupo N-benciloxicarbonilo
20 con HBr-AcOH, proporciona el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.94-8.74 (m, 2H), 7.83-7.8 (m, 1H), 5.02-
4.97 (t, J = 6.22 y 8.52 Hz, 1H), 3.5-3.42 (m, 2H), 2.61-2.52
(m, 1H), 2.27-2.06 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₁₁H₁₂F₃N₃O₂
(275.09); encontrado: 276.1 [M+H].

Ejemplo 27: (8-hidroxi-quinolin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y (8-benciloxi-quinolin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(8-benciloxi)quinolinilo].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.5-8.35 (m, 2H), 7.98 (bs, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.83-4.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.86-3.68 (m, 4H), 3.27 (bs, 1H), 2.38-2.06 (m, 4H), 1.68-1.42 (bs, 6H), 1.06-1.04 (d, J = 6.32 Hz, 3H). ES-MS: calculado para C₂₂H₂₈N₄O₅ (428.48); encontrado: 429.3 [M+H].

Benciléster del ácido 2-S-(8-benciloxi-quinolin-2-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico

Se hacen reaccionar benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 8-hidroxi-quinolin-2-ilamina, para dar el intermediario de bis-prolina, como se describe para la síntesis del benciléster del ácido 2-S-(piridin-2-il-carbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico en el Ejemplo 1. Este intermediario, después de su tratamiento con hidróxido de litio en tetrahidrofurano:agua (4:1), proporciona el derivado de 8-hidroxilo correspondiente, el cual, después de la O-bencilación con bromuro de bencilo en

dimetilformamida- K_2CO_3 , produce el compuesto deseado.

1H RMN (DMSO- d_6): δ 11.2-11.1 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.73-7.23 (m, 14H), 5.50 (s, 2H), 5.31-5.22 (m, 2H), 4.83 (bs, 1H), 3.73-3.61 (m, 2H), 2.52-2.36 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 3H). ES-MS: calculado para $C_{29}H_{27}N_3O_4$ (481.54); encontrado: 482.2 [M+H].

Sal de ácido bromhídrico de la (8-benciloxi-quinolin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

1H RMN (DMSO- d_6): δ 11.6 (bs, 1H), 8.91 (bs, 1H), 8.60-8.57 (m, 1H), 7.73-7.31 (m, 9H), 5.52 (s, 2H), 4.68 (bs, 1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 3H). ES-MS: calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_2 \cdot 2HBr$ (347.41); encontrado: 348.3 [M+H].

Ejemplo 28: (3-metoxi-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico -7 (R = butilo normal) y (3-metoxi-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 [X = CH_2 , n = 1, R_1 = 2-(3-metoxi-6-metil)piridilo].

1H RMN (DMSO- d_6): δ 7.54-7.51 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.24-7.21 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 4.79 (bs, 1H), 3.94 (bs, 3H), 3.86-3.52

(m, 2H), 3.51 (bs, 2H), 3.27 (bs, 1H), 2.69 (bs, 3H), 2.26-2.01 (m, 4H), 1.64-1.42 (bs, 6H), 1.04-1.0 (t, $J = 5.77$ y 6.04 Hz, 3H). ES-MS: calculado para $C_{20}H_{30}N_4O_5$ (406.48); encontrado: 407.3 [M+H].

5 El **A-8** se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 3-metoxi-6-metil-piridin-2-ilamina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-ilamida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

10 **Sal de ácido bromhídrico de la (3-metoxi-6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico**

1H RMN (DMSO- d_6): δ 7.79-7.76 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 7.45-7.42 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 4.68 (bs, 1H), 4.01 (bs, 3H), 3.47-3.43 (t, $J = 5.49$ Hz, 2H), 2.7 (bs, 3H), 2.2-2.08 (m, 4H). ES-MS: 15 calculado para $C_{12}H_{17}N_3O_2$ (235.13); encontrado: 236.2 [M+H].

Ejemplo 29: (4-metoxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-S-carboxílico

20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y (4-metoxi-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [X = CH_2 , n = 1, $R_1 = 2-(4-metoxi)piridilo$].

25 1H RMN (DMSO- d_6 , rotámeros): δ 10.7 (bs, 1H), 10.2 (s, 0.3H),

9.87 (s, 0.7H), 8.44 (s, 0.6H), 8.32-8.30 (d, $J = 5.77$ Hz, 1H), 7.98 (s, 0.4H), 7.86 (s, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87-3.67 (m, 4H), 3.30-3.10 (bs, 1H), 2.30-2.06 (m, 4H), 1.65-1.36 (m, 6H), 1.11-0.926 (m, 3H). ES-MS: calculado para $C_{19}H_{28}N_4O_5$ (392.45); encontrado: 393.3 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 4-metoxipiridin-2-ilamina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

Benciléster del ácido 2-S-(4-metoxipiridin-2-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico

1H RMN (DMSO- d_6): δ 10.8-10.7 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 8.32-8.31 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58-7.27 (m, 5H), 6.92-6.89 (m, 1H), 5.32-5.16 (m, 2H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.76-3.53 (m, 2H), 2.44-1.98 (m, 4H). ES-MS: calculado para $C_{19}H_{21}N_3O_4$ (355.39); encontrado: 356.3 [M+H].

Sal de ácido bromhídrico de la (4-metoxipiridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

1H RMN (DMSO- d_6): δ 11.9 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 8.48-8.47 (d, $J = 6.32$ Hz, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.70-4.69 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.28-2.10 (m, 3H). ES-MS: calculado para $C_{11}H_{15}N_3O_2 \cdot 2HBr$ (221.26); encontrado: 222.2 [M+H] base libre.

(4-metoxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆, rotámetros): δ 10.7 (s, 1H), 8.41 (s, 0.5H), 8.33-8.31 (m, 1H), 8.06 (s, 0.5H), 7.85 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 5H), 6.91-6.88 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85-3.67 (m, 4H), 3.10 (bs, 1H), 2.28-2.06 (m, 4H), 1.65-1.44 (m, 6H), 1.05-1.01 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₂₆H₃₄N₄O₅ (482.57); encontrado: 483.3 [M+H].

10 **Ejemplo 30:** **(3-metoxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y (3-metoxi)piridil)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(3-metoxi)piridilo]:

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.83 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 4.83 (bs, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.70-3.83 (m, 4H), 3.20 (bs, 1H), 2.35-2.205 (m, 4H), 1.75-1.43 (m, 6H), 1.15-1.00 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₁₉H₂₈N₄O₅ (392.45); encontrado: 393.3 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 3-metoxi-

piridin-2-ilamina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

Benciléster del ácido 2-S-(3-metoxi-piridin-2-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.96-9.90 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 7.66-7.39 (m, 7H), 5.28-5.19 (m, 2H), 4.72 (bs, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.69-3.53 (m, 2H), 2.49-2.31 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 3H)s. ES-MS: calculado para C₁₉H₂₁N₃O₄ (355.39);
10 encontrado: 356.3 [M+H].

Sal de ácido bromhídrico de la (3-metoxi-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.8 (bs, 1H), 8.89 (bs, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 4.73 (bs, 1H),
15 4.07 (s, 3H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₁₁H₁₃N₃O₂*2HBr (221.26); encontrado: 222.2 [M+H] base libre.

(3-metoxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.82 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 6H), 7.40-7.36 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.81 (bs, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88-3.70 (m, 4H), 3.10 (bs, 1H), 2.13-2.01 (m, 4H), 1.65-1.41 (m, 6H), 1.03-0.968 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₂₆H₃₄N₄O₅ (482.57); encontrado: 483.3
25 [M+H].

Ejemplo 31: (6-hidroxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y (6-benciloxi-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(3-benciloxi)-
10 piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆, rotámetros): δ 10.4 (bs, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 6.43 (bs, 1H), 4.70 (bs, 1H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.21 (bs, 1H), 2.27-2.06 (m, 4H), 1.65-1.43 (m, 6H), 1.03 (bs, 3H). ES-
15 MS: calculado para C₁₈H₂₆N₄O₅ (378.42); encontrado: 379.2 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 6-hidroxi-piridin-2-ilamina, para dar el derivado de bis-prolina, el
20 cual, después de la hidrólisis básica, seguida por la O-bencilación, proporciona la amina deseada, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

25 **Benciléster del ácido 2-S-(6-hidroxi-piridin-2-ilcarbamoyl)-**

pirrolidin-1-carboxílico

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10.9 (bs, 1H), 10.5 (bs, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.56-7.30 (m, 6H), 6.48-6.46 (m, 1H), 5.27-5.26 (m, 2H), 4.67-4.62 (m, 1H), 3.72-3.57 (m, 2H), 2.47-1.98 (m, 4H).

5 ES-MS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (341.36); encontrado: 342.3 [M+H].

Benciléster del ácido 2-S-(6-benciloxi-piridin-2-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico

El compuesto de hidroxilo (0.920 gramos, 2.70 milimoles, 1 equivalente) se disuelve en dimetilformamida (9 mililitros) y se enfría a 0°C. Se agrega K_2CO_3 (1.12 gramos, 8.09 milimoles, 0.3 equivalentes), seguido por bromuro de bencilo (385 microlitros, 3.23 milimoles, 1.2 equivalentes). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 hora, y luego a 15 temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con salmuera, y con NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y se concentra. La purificación mediante cromatografía por evaporación (hexano:EtOAc = 2:1) da el 20 compuesto del título como un aceite incoloro.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10.6-10.5 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.69-7.52 (m, 9H), 7.41-7.26 (m, 2H), 6.81-6.75 (m, 1H), 5.54-5.51 (m, 2H), 5.28-5.24 (m, 2H), 4.79-4.68 (m, 1H), 3.69-3.59 (m, 2H), 2.46-1.07 (m, 4H). ES-MS: calculado para 25 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ (431.48); encontrado: 432.3 [M+H].

**Sal de ácido bromhídrico de la (6-benciloxi-piridin-2-il)-
amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico**

¹H RMN (DMSO-d₆, rotámeros): δ 11.1 (s, 0.6H), 11.0 (s, 0.4H),
8.88 (bs, 1H), 7.99-7.94 (m, 0.4H), 7.86-7.80 (m, 0.6H),
5 7.67-7.47 (m, 6H), 6.85-6.83 (m, 0.6H), 6.63-6.60 (m, 0.4H),
5.54-5.53 (m, 2H), 4.67-4.62 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 2H),
2.65-2.53 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 3H). ES-MS: calculado para
C₁₇H₁₉N₃O₂*2HBr (297.35); encontrado: 298.3 [M+H] base libre.

**(6-benciloxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-
10 [(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-
carboxílico**

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.5 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88-7.80 (m,
2H), 7.64-7.52 (m, 10H), 6.76-6.74 (m, 1H), 5.53 (s, 2H),
5.06 (s, 2H), 4.79 (bs, H), 3.84-3.74 (m, 4H), 3.13 (bs, 1H),
15 2.22-1.92 (m, 4H), 1.65-1.43 (m, 6H), 1.04-0.976 (m, 3H). ES-
MS: calculado para C₃₂H₃₈N₄O₅ (558.67); encontrado: 559.3
[M+H].

**Ejemplo 32: (3-hidroxi-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido
20 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-
S-carboxílico**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con
el Procedimiento General A descrito más adelante, a partir
del éster PFP del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-
25 hexanoico A-7 (R = butilo normal) y (3-benciloxi-1-oxi-

piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [$X = CH_2$, $n = 1$, $R_1 = 2$ -(3-benciloxi-1-oxi)-piridilo].

1H RMN (DMSO- d_6): δ 10.2-10.2 (m, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H),
5 6.85-6.82 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 4H), 2.96 (bs, 1H), 2.20-1.85 (m, 4H), 1.39-1.17 (m, 6H), 0.753 (bs, 3H). ES-MS: calculado para $C_{18}H_{26}N_4O_6$ (394.42); encontrado: 395.2 [M+H].

10 **Benciléster del ácido 2-S-(3-benciloxi-1-oxi-piridin-2-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico**

Se hacen reaccionar benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 3-benciloxi-piridin-2-ilamina, para dar el intermediario de amida como se describe para la síntesis del benciléster del ácido 2-S-
15 (piridin-2-il-carbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico en el Ejemplo 1. Este intermediario, después de la oxidación con MCPBA, proporciona el compuesto del título.

1H RMN (DMSO- d_6): δ 10.2-10.1 (m, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.65-7.35 (m, 12H), 5.37-5.21 (m, 4H), 4.78-4.70 (m, 1H),
20 3.63-3.60 (m, 2H), 2.30-1.84 (m, 4H). ES-MS: calculado para $C_{25}H_{25}N_3O_5$ (447.46); encontrado: 448.2 [M+H].

Sal de ácido bromhídrico de la (3-benciloxi-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

La remoción del grupo N-benciloxicarbonilo con HBr-AcOH del intermediario anterior, proporcionó el compuesto
25

deseado.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.8 (s, 1H), 8.90-8.88 (m, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 7.65-7.45 (m, 7H), 5.39 (s, H), 4.72-4.67 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 2.54-1.75 (m, 4H). ES-MS: calculado para C₁₇H₁₉N₃O₃*2HBr (313.35); encontrado: 314.3 [M+H] base libre.

(3-benciloxi-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-R-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-s-carboxílico

A una solución del pentafluorofeniléster del A-7 (0.920 gramos, 2.13 milimoles, 1 equivalente) en dimetilformamida seca (11 mililitros) a 0°C bajo nitrógeno, se le agrega base de Hunig (1.9 mililitros, 10.7 milimoles, 5.0 equivalentes), seguida por amina (1.52 gramos, 3.20 milimoles, 1.5 equivalentes). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción se divide entre EtOAc y ácido cítrico al 10 por ciento. La capa orgánica se lava con salmuera y NaHCO₃ saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación (CH₂Cl₂:metanol = 100:0 a 96:4), para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.08 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, H), 7.65-7.36 (m, 13H), 5.32 (s, 2H), 5.06-5.05 (m, 2H), 3.88-3.59 (m, 4H), 3.07 (bs, 1H), 2.10-1.78 (m, 4H), 1.65-1.39 (m, 6H), 1.03-0.945 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₃₂H₃₈N₄O₆ (574.67);

encontrado: 575.4 M+H].

Ejemplo 33: (benzo[1,3]dioxol-5-il)-amida del ácido 1-(2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y (benzo[1,3]dioxol-5-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 [X = CH₂, n = 1, R₁ = 5-(benzo[1,3]dioxol)].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.47-7.46 (d, J = 1.65 Hz, 1H), 7.15-7.02 (m, 2H), 6.17-6.16 (d, J = 3.85 Hz, 2H), 4.54 (bs, 1H), 3.86-3.7 (m, 2H), 3.52 (bs, 2H), 2.28-2.05 (m, 4H), 1.64-1.45 (m, 6H), 1.06-1.04 (d, J = 6.32 Hz, 3H). ES-MS: calculado para C₂₀H₂₇N₃O₆ (405.45); encontrado: 406.3 [M+H].

El A-8 se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 5-amino-(benzo[1,3]dioxol), como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

Benciléster del ácido 2-S-(benzo[1,3]dioxol-5-il-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.6-7.3 (m, 6H), 7.2-7.02 (m, 2H), 6.17-6.16 (d, J = 1.47 Hz, 2H), 5.31-5.11 (m, 2H), 4.5-4.45 (m, 1H), 3.7-3.6 (m, 2H), 2.5-2.34 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 3H).

ES-MS: calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_5$ (368.14); encontrado: 369.2 [M+H].

Sal de ácido bromhídrico de la (benzo[1,3]dioxol-5-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

5 1H RMN (DMSO- d_6): δ 7.49-7.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.2-7.17 (m, 1H), 7.11-7.08 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 6.2 (bs, 2H), 4.5-4.48 (t, $J = 7.1$ y 6.3 Hz, 1H), 3.46-3.45 (d, $J = 5.22$ Hz, 2H), 2.58-2.54 (t, $J = 8.24$ y 6.6 Hz, 1H), 2.18-2.1 (m, 3H).

ES-MS: calculado para $C_{12}H_{14}N_2O_3$ (234.1); encontrado: 235.2
10 [M+H].

Ejemplo 34: (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y la (2,2-difluoro-benzo[1,3-]dioxol-5-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico A-8 [X = CH_2 , n = 1, $R_1 = 5$ -((2,2-
20 difluoro-benzo[1,3]dioxol)].

1H RMN (DMSO- d_6): δ 7.96-7.93 (m, 1H), 7.56-7.42 (m, 2H, 4.56-4.55 (d, $J = 3.57$ Hz, 1H), 3.86-3.6 (m, 2H), 3.53 (bs, 2H), 3.28 (bs, 1H), 2.31-2.02 (m, 4H), 1.63-1.45 (m, 6H), 1.04 (bs, 3H). ES-MS: calculado para $C_{20}H_{25}F_2N_3O_6$ (441.43);
25 encontrado: 442.3 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 5-amino-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol) como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

Benciléster del ácido 2-S-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il-carbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.97-7.87 (dd, 1H), 7.57-7.3 (m, 7H), 5.31-5.10 (m, 2H), 4.6-4.48 (m, 1H), 3.73-3.6 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₂₀H₁₈F₂N₂O₅ (404.12); encontrado: 427.2 [M+Na].

(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico (sal del ácido bromhídrico)

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.63-7.33 (m, 3H), 4.56 (bs, 1H), 3.59 (bs, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.2-2.13 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₁₂H₁₂F₂N₂O₃ (270.08); encontrado: 271.2 [M+H].

Ejemplo 35: (fenoxi-fenil-3-il)-amida del ácido 1-(2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y la (3-fenoxi-fenil-3-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [X = CH₂, n = 1, R₁ = 3-(fenoxi-fenilo)].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.95 (bs, 1H), 7.60-7.19 (m, 7H), 6.89 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.8-3.71 (m, 2H), 3.53 (bs, 2H), 3.27 (bs, 1H), 2.27-2.05 (m, 4H), 1.42 (bs, 6H), 1.01 (bs, 3H). ES-MS: calculado para C₂₅H₃₁N₃O₅ (453.54); encontrado:
5 454.3 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del benciléster del ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 3-fenoxi-anilina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido
10 bromhídrico) en el Ejemplo 1.

Benciléster del ácido 2-S-(fenoxi-fenil-3-il-carbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.62-7.19 (m, 13H), 6.95-6.9 (m, 1H), 5.28-5.09 (m, 2H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.2-3.58 (m, 2H), 2.42-
15 2.39 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₂₅H₂₄N₂O₄ (416.17); encontrado: 417.3 [M+H].

Sal de ácido bromhídrico de la (fenoxi-fenil-3-il)-amida del ácido pirrolidin-2-S-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.64-7.21 (m, 8H), 7.01-6.97 (m, 1H), 4.51
20 (bs, 1H), 3.60-3.43 (m, 2H), 2.81-2.52 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₁₇H₁₈N₂O₂ (282.14); encontrado: 283.3 [M+H].

Ejemplo 36: (5-fluoro-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido
25 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-

S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y la
 5 (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [X = CH₂, n = 1, R₁ = 2-(5-fluoro)-piridilo], seguido por la oxidación con MCPBA.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.6 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.52-
 10 3.80 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.26 (m, 3H), d 0.84 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₁₈H₂₅FN₄O₅ (396.42); encontrado: 397.2 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del benciléster del
 15 ácido 2-clorocarbonil-pirrolidin-1-carboxílico y 5-fluoro-piridin-2-ilamina, como se describe para la síntesis de la piridin-2-il-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (sal de ácido bromhídrico) en el Ejemplo 1.

(5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico
 20

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.66 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), d 7.75 (m, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 1.72-
 25 2.12 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.26 (m, 4H), 0.86 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₂₅H₃₁FN₄O₄ (470.55);

encontrado: 471.4 [M+H].

(5-fluoro-1-oxi-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10.61 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), d 7.42 (m, 5H), 7.11-7.30 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), d 2.01 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.24 (m, 4H), d 0.83 (m, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_5$ (486.55); encontrado: 487.4 [M+H].
10

Ejemplo 37: Metiléster del ácido 6-[1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-S-pirrolidin-2-carbonil)-amino]-nicotínico

15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y metiléster del ácido 6-[(pirrolidin-2-S-carbonil)-amino]-nicotínico **A-8** [X = CH_2 , n = 1, R_1 = metiléster del ácido 6-amino-nicotínico].
20

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10.60 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.26 (1, d), 8.13 (d, 1H), 4.65 (1, m), 3.88 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.86-2.04 (m, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.22-1.38 (m, 4H), 0.86
25 (t, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$ (420.46); encontrado:

421.4 [M+H].

Ejemplo 38: (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-
[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-4-R-
5 hidroxipirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico. A-7 (R = butilo normal) y la
10 (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-R-benciloxi-pirrolidin-2-carboxílico A-8 [X = (R)-CH-OH, n = 1, R₁ = 2-(5-metil)piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.4-8.3 (m, 1H), 8.17-8.01 (m, 1H), 7.86-7.75 (m, 1H), 5.36 (bs, 1H), 4.83-4.78 (t, J = 8.42 y 7.67 Hz, 1H), 4.56 (bs, 1H), 3.89-3.73 (m, 2H), 3.52 (bs, 2H),
15 3.14 (bs, 1H), 2.69 (bs, 3H), 2.26-2.09 (m, 4H), 1.63-1.44 (m, 6H), 1.03 (bs, 3H). ES-MS: calculado para C₁₉H₂₈N₄O₅ (392.46); encontrado: 393.5 [M+H].

El A-8 se prepara a partir del terbutiléster del ácido 4-R-benciloxi-pirrolidin-1-carboxílico y la 5-metil-
20 piridin-2-ilamina bajo condición HATU, para dar el derivado de prolina-amida, el cual, después de su tratamiento con HCl 4M en dioxano, proporciona la amina deseada, como se describe para la síntesis de la sal de ácido clorhídrico de azetidin-2-S-(4-metil-piridin-2-il)-amida en el Ejemplo 18.

25 (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-R-benciloxi-

pirrolidin-2-S-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.42 (bs, 1H), 8.15-8.12 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.61-7.47 (m, 5H), 4.77-4.56 (m, 4H), 3.68-3.58 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.69 (bs, 3H), 2.27-2.17 (m, 1H). ES-MS: calculado para C₁₈H₂₁N₃O₂ (311.38); encontrado: 312.5 [M+H].

(5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-R-benciloxi-1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.4-8.3 (m, 1H), 8.14-8.01 (m, 1H), 7.8-7.76 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 5H), 4.85-4.8 (t, J = 7.42 y 7.69 Hz, 1H), 4.75-4.46 (m, 2H), 4.05 (bs, 1H), 4.0-3.68 (m, 2H), 3.54 (bs, 2H), 3.16 (bs, 1H), 2.69 (bs, 3H), 2.49-2.23 (m, 4H), 1.64-1.44 (m, 6H), 1.04 (bs, 3H). ES-MS: calculado para C₂₆H₃₄N₄O₅ (482.57); encontrado: 483.5 [M+H].

Ejemplo 39: (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-4-S-hidroxipirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y la (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-S-O-benzoil-pirrolidin-2-carboxílico A-8 [X = (R)-CH-OH, n = 1, R₁ = 2-(5-metil)piridilo].

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.31-8.38 (d, $J = 7.42$ Hz, 1H), 8.16-8.11 (m, 1H), 7.8-7.76 (m, 1H), 5.51-5.5 (d, $J = 4.95$ Hz, 1H), 4.63 (bs, 1H), 4.52-4.35 (d, $J = 4.95$ Hz, 1H), 4.02-3.68 (m, 2H), 3.52 (bs, 2H), 2.70 (bs, 1H), 2.69 (bs, 3H), 2.21-1.97 (m, 4H), 1.64-1.42 (m, 6H), 1.05-1.03 (d, $J = 6.04$ Hz, 3H).
ES-MS: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5$ (392.46); encontrado: 393.5 [M+H].

(5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-S-O-benzoil-pirrolidin-2-S-carboxílico

10 El A-8 se prepara mediante la inversión de la (5-5-metil-piridin-2-il)-amina del ácido 4-R-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico bajo condición de Mitsunobu, para dar el derivado de 4-S-O-benciloxi-prolina-amida, el cual, después de su tratamiento con HCl 4M en dioxano, proporciona la amina
15 deseada, como se describe para la síntesis de la sal de ácido clorhídrico de azetidin-2-S-(4-metil-piridin-2-il)-amida en el Ejemplo 18.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.38 (bs, 1H), 8.15-8.06 (m, 2H), 7.92-7.8 (m, 4H), 7.66-7.61 (t, $J = 7.69$ Hz, 1H), 5.74 (bs, 1H), 4.89 (bs, 1H), 3.83 (bs, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.7-2.45 (m, 4H).
20 ES-MS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (325.37); encontrado: 326.4 [M+H].

Ejemplo 40: (4-etil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-
25 [(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-4-R-

hidroxipirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y la
5 (4-etil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [X = (R)-CH-OH, n = 1, R₁ = 2-(4-etil)piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.38-8.36 (d, J = 4.945 Hz, 1H), 8.12-8.01 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 5.37-5.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H),
10 4.85-4.8 (t, J = 7.69 Hz, 1H), 4.57 (bs, 1H), 3.89-3.55 (m, 2H), 3.52 (bs, 2H), 3.14 (bs, 1H), 2.82-2.6 (m, 2H), 2.26-2.09 (m, 4H), 1.63-1.33 (m, 9H), 1.04 (bs, 3H). ES-MS: calculado para C₂₆H₃₀N₄O₅ (406.48); encontrado: 407.5 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del terbutiléster del
15 ácido 4-R-benciloxi-pirrolidin-1-carboxílico y la 5-etil-piridin-2-ilamina bajo condición HATU, para dar el derivado de prolina-amida, el cual, después de su tratamiento con HCl 4M en dioxano, proporciona la amina deseada, como se describe para la síntesis de la sal de ácido clorhídrico de azetidin-
20 2-S-(4-metil-piridin-2-il)-amida en el Ejemplo 18.

(4-etil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-R-benciloxi-pirrolidin-2-S-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.48-8.46 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 8.11 (bs, 1H), 7.62-7.34 (m, 8H), 4.81-4.56 (m, 4H), 3.69-3.59 (m, 2H),
25 2.98-2.83 (m, 3H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.41-1.38 (t, J = 5.49

y 2.2 Hz, 3H). ES-MS: calculado para $C_{19}H_{23}N_3O_2$ (325.41); encontrado: 326.3 [M+H].

Ejemplo 41: (5-trifluorometil-piridin-2-il)-amida del
ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-4-R-
hidroxipirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y la
(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [X = (R)-CH-OH, n = 1, R₁ = 2-(5-trifluorometiletil)piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.44-8.3 (m, 2H), 8.01 (bs, 1H), 4.88-4.83 (t, J = 7.69 Hz, 1H), 4.57 (bs, 1H), 3.91-3.66 (m, 4H), 3.15 (bs, 1H), 2.3-2.13 (m, 2H), 1.63-1.45 (m, 6H), 1.03 (bs, 3H).
ES-MS: calculado para $C_{19}H_{25}F_3N_4O_5$ (446.43); encontrado: 447.3 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del terbutiléster del ácido 4-R-benciloxi-pirrolidin-1-carboxílico y la 5-trifluorometil-piridin-2-ilamina bajo condición HATU, para dar el derivado de prolina-amida, el cual, después de su tratamiento con HCl 4M en dioxano, proporciona la amina deseada, como se describe para la síntesis de la sal de ácido clorhídrico de azetidin-2-S-(4-metil-piridin-2-il)-amida en el Ejemplo 18.

(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-R-benciloxi-pirrolidin-2-S-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.98 (bs, 1H), 8.5-8.42 (m, 2H), 7.62-7.47 (m, 5H), 4.84-4.56 (m, 4H), 3.69-3.61 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.3-2.21 (m, 1H). ES-MS: calculado para C₁₈H₁₈F₃N₃O₂ (365.36); encontrado: 366.3 [M+H].

Ejemplo 42: (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-S-fluoro-1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y la (5-trifluorometil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-S-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico A-8 [X = (S)-CH-F, n = 1, R₁ = 2-(5-metil)piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.34-8.32 (bs, 1H), 8.1-8.05 (m, 1H), 7.83-7.80 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 5.63-5.45 (d, J = 54.1 Hz, 1H), 4.9-4.86 (d, J = 9.89 Hz, 1H), 4.22-3.5 (m, 4H), 3.18 (bs, 1H), 2.69 (bs, 3H), 2.59-2.44 (m, 2H), 1.69-1.32 (m, 6H), 1.08-1.03 (t, J = 6.87 Hz, 3H). ES-MS: calculado para C₁₉H₂₇FN₄O₄ (394.44); encontrado: 395.4 [M+H].

(5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-R-hidroxi-pirrolidin-2-S-carboxílico

El acoplamiento de la prolina protegida con O-terbutilo (1 milimol) con 5-picolina (1.5 milimoles) en

dimetilformamida (5 mililitros) bajo HATU (1.3 milimoles) y N,N-di-isopropiletil-amina (5 milimoles), seguido por la remoción del O-terbutilo con ácido trifluoroacético-dicloroetano (1:1), proporciona el compuesto del título.

5 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.34-8.32 (t, $J = 1.5$ y 3.3 Hz, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.57-7.24 (m, 5H), 5.95-5.1 (m, 3H), 4.83-4.72 (m, 1H), 4.5 (bs, 1H), 3.75-3.59 (m, 4H), 2.7-2.67 (m, 3H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.18-2.1 (m, 1H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (355.15); encontrado: 356.4 $[\text{M}+\text{H}]$.

10 **(5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-S-fluoro-pirrolidin-2-S-carboxílico**

El compuesto de hidroxilo anterior (2 milimoles) en cloruro de metileno (20 mililitros) se trata con trifluoruro de N',N-dietilamino-azufre (DAST; 4 milimoles) a -70°C .

15 Después, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y se lava con una solución acuosa fría de NaHCO_3 , se seca, y se concentra bajo presión reducida. Se purifica en cromatografía en columna de gel de sílice para dar el derivado N-protegido, el cual, después de su tratamiento con $\text{HBr}-\text{AcOH}$, proporciona el compuesto de amino.

20 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.41 (bs, 1H), 8.11-8.09 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 7.92-7.05 (m, 1H), 5.71-5.53 (d, $J = 52.47$ Hz, 1H), 4.8 (bs, 1H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.04-2.81 (m, 1H), 2.69 (bs, 3H), 2.68-2.09 (m, 1H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}$

(223.25); encontrado: 224.4 [M+H].

Ejemplo 43: (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-R-fluoro-1-(2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y la (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-R-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico A-8 [X = (R)-CH-F, n = 1, R₁ = 2-(5-metil)piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.34-8.31 (d, J = 7.42 Hz, 1H), 8.15-8.12 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.99-7.73 (m, 1H), 5.66-5.48 (d, J = 52.7 Hz, 1H), 4.87-4.81 (t, J = 8.52 y 8.24 Hz, 1H), 4.26-3.56 (m, 2H), 3.52 (bs, 2H), 3.14 (bs, 1H), 2.69-2.68 (t, J = 1.92 y 1.65 Hz, 3H), 2.49-2.17 (m, 2H), 1.64-1.42 (m, 6H), 1.08-1.04 (bs, 3H). ES-MS: calculado para C₁₉H₂₇FN₄O₄ (394.44); encontrado: 395.4 [M+H].

1-terbutiléster-2-metiléster del ácido 4-S-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

A una solución del compuesto de trans-4-hidroxilo (1 milimol), trifenilfosfina (1.5 milimoles), y ácido benzoico (1.5 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se le agrega azodicarboxilato de N,N-di-isopropilo (1.5 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) por goteo a

0°C. Se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en éter. Se enfría sobre hielo para precipitar el óxido de fosfina, el cual se remueve mediante filtración, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El material
5 crudo se trata con metóxido de sodio metanólico durante 2 horas a 0°C, para dar el compuesto de cis-hidroxilo del título.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4.43-4.35 (m, 2H), 3.80 (bs, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.55 (bs, 9H). ES-MS: calculado para C₁₁H₁₇NO₅ (245.44);
10 encontrado: 246.3 [M+H].

(5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-R-fluoro-pirrolidin-2-S-carboxílico

15 La fluoración del cis-hidroxilo anterior bajo condiciones de reacción similares a las descritas en el Ejemplo 42, proporciona el derivado de trans-4-flúor, el cual, después de la saponificación, da el ácido correspondiente. La amida se prepara a partir de
20 terbutiléster del ácido 4-R-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico y 5-metil-piridin-2-ilamina bajo condición HATU, para dar el derivado de prolina-amida, el cual, después de su tratamiento con HCl 4M en dioxano, proporciona la amina deseada, como se describe para la síntesis de la sal de ácido clorhídrico de
25 azetidin-2-S-(4-metil-piridin-2-il)-amida en el Ejemplo 18.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.418-8.416 (t, $J = 0.82$ Hz, 1H), 8.14-8.11 (d, $J = 8.52$ Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 5.78-5.59 (d, $J = 55.77$ Hz, 1H), 4.83 (bs, 1H), 3.89-3.69 (m, 2H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.68 (bs, 3H), 2.44-2.29 (m, 1H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}$ (223.25); encontrado: 224.4 [M+H].

Ejemplo 44: (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4,4-difluoro-1-{2-R[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-pirrolidin-2-S-carboxílico

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico A-7 (R = butilo normal) y la (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-difluoro-pirrolidin-2-carboxílico A-8 [$X = \text{CF}_2$, $n = 1$, $R_1 = 2$ -(5-metil)piridilo].

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.34 (bs, 1H), 8.13-8.1 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 4.94-4.91 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 4.49-4.16 (m, 1H), 3.75-3.3 (m, 3H), 2.97 (bs, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 4H), 1.65-1.45 (m, 6H), 1.06-1.04 (d, $J = 6.04$ Hz, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (412.44);
20 encontrado: 413.5 [M+H].

1-terbutiléster-2-metiléster del ácido 4-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

A una solución de cloruro de oxalilo (1.3 milimoles) en cloruro de metileno (5 mililitros) se le agrega
25 por goteo sulfóxido de dimetilo (2.6 milimoles) a -70°C .

Después de 20 minutos, se agrega a la mezcla de reacción una solución del compuesto de trans-hidroxilo (1 milimol) en cloruro de metileno (5 mililitros). La mezcla de reacción se calienta hasta -60°C, y se le agrega trietilamina. La mezcla
5 de reacción se calienta hasta 0°C, y se diluye con más cloruro de metileno. Se lava con suero, ácido cítrico acuoso al 10 por ciento, se seca, y se concentra bajo presión reducida. La purificación sobre gel de sílice con EtOAc al 20-30 por ciento en hexano, da el compuesto de 4-oxo.

10 ¹H RMN (CDCl₃): δ 4.83-4.71 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.77 (bs, 3H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 1.48 (bs, 9H). ES-MS: calculado para C₁₁H₁₇NO₅ (243.44); encontrado: 244.3 [M+H].

(5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-di-fluoro-pirrolidin-2-S-carboxílico
15

La fluoración del compuesto de 4-oxo anterior bajo condiciones de reacción similares a las descritas en el Ejemplo 42, proporciona el derivado de 4-difluor, el cual, después de la saponificación, da el ácido correspondiente. El
20 **A-8** se prepara a partir de terbutiléster del ácido 4-di-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico y 5-metil-piridin-2-ilamina bajo condición HATU, para dar el derivado de prolina-amida, el cual, después de su tratamiento con HCl 4M en dioxano, proporciona la amina deseada, como se describe para la
25 síntesis de la sal de ácido clorhídrico de azeitidin-2-S-(4-

metil-piridin-2-il)-amida en el Ejemplo 18.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.41-8.407 (t, $J = 0.82$ Hz, 1H), 8.13-8.10 (d, $J = 8.52$ Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 4.98-4.93 (t, $J = 8.24$ Hz, 1H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.26-3.2 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.69-2.68 (t, $J = 1.92$ y 1.65 Hz, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ (241.24); encontrado: 242.4 [M+H].

Ejemplo 45: (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-4-R-metoxi-pirrolidin-2-S-carboxílico

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y la (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-trans-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [X = 4-trans-CH-OMe, n = 1, $\text{R}_1 =$ 2-(5-metil)piridilo].

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10.6 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.33-8.32 (m, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.24 (bs, 1H), 3.97-3.78 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.52-3.34 (m, 4H), 3.15 (bs, 1H), 2.49-2.36 (m, 4H), 2.24-2.12 (m, 20 1H), 1.64-1.44 (m, 6H), 1.10-0.993 (m, 3H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ (406.48); encontrado: 407.5 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del 1-terbutiléster del ácido 4-R-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y 5-metil-piridin-2-ilamina, como se describe en seguida.

25 1-terbutiléster-2-metiléster del ácido 4-R-metoxi-pirrolidin-

1,2-dicarboxílico

A una solución en dimetilformamida (70 mililitros) de 1-terbutiléster del ácido 4-R-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (5.0 gramos, 20.4 milimoles, 1 equivalente), se le agregan sucesivamente Ag₂O (14.2 gramos, 61 milimoles, 3 equivalentes) y yoduro de metilo (7.0 mililitros, 102 milimoles, 5 equivalentes) a 0°C. La mezcla de reacción se deja llegar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con un exceso de EtOAc, y las sales insolubles se remueven mediante filtración a través de Celite. La mezcla de reacción se lava con agua, NaHCO₃ saturado, y tiosulfato de sodio al 10 por ciento. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra, para dar un aceite amarillo claro.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4.37-4.30 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 3H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.51 (m, 6H). ES-MS: calculado para C₁₂H₂₁NO₅ (259.30); encontrado: 282.4 [M+Na].

1-terbutiléster del ácido 4-R-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

El metiléster anterior (5.0 gramos, 19.2 milimoles, 1 equivalente) se recupera en una solución de 3:1 de tetrahidrofurano/agua (180 mililitros/60 mililitros), y se enfría a 0°C. Se agrega una solución de hidróxido de litio

(una solución 1M en agua, 38 mililitros, 38 milimoles, 2 equivalentes), y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 2 horas, y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción básica se apaga con resina Amberlite IR-120 (H⁺) hasta un pH de 4 a 5 a 0°C. La resina se filtra y se enjuaga con EtOAc, y la mezcla se concentra para remover los solventes. El aceite residual se co-evapora dos veces con tolueno, y se concentra para dar un aceite amarillo claro.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 12.8 (bs, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 4.13 (bs, 1H), 3.59-3.33 (m, 5H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 9H). ES-MS: calculado para C₁₁H₁₉NO₅ (245.27); encontrado: 2.44 [M-H].

Terbutiléster del ácido 4-R-metoxi-2-S-(5-metil-piridin-2-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico

A una solución en dimetilformamida (35 mililitros) del ácido carboxílico anterior (4.20 gramos, 17.1 milimoles, 1 equivalente), se le agregan sucesivamente base de Hunig (15 mililitros, 86 milimoles, 5 equivalentes), 2-amino-5-picolina (2.78 gramos, 26 milimoles, 1.5 equivalentes), y HATU (9.77 gramos, 26 milimoles, 1.5 equivalentes) a 0°C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se divide entre un exceso de EtOAc y ácido cítrico al 10 por ciento. La capa orgánica se lava con salmuera y NaHCO₃ saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por

evaporación (hexano:EtOAc = 100 por ciento a 50 por ciento:50 por ciento), para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.7-10.6 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.15 (bs, 1H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.52-2.43 (m, 4H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 9H). ES-MS: calculado para C₁₇H₂₅N₃O₄ (335.40); encontrado: 336.5 [M+H].

(5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-R-metoxi-pirrolidin-2-S-carboxílico (sal de ácido clorhídrico)

La Boc-prolinaminopicolina (2.78 gramos, 8.29 milimoles, 1 equivalente) se carga con HCl 4N/dioxano (21 mililitros, 83 milimoles, 10 equivalentes) a temperatura ambiente, y se deja agitándose durante 18 horas. La mezcla se concentra, y el residuo se co-evapora dos veces con tolueno, y se concentra para dar un sólido rosado.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11.4 (bs, 1H), 10.4 (bs, 1H), 8.41-8.40 (m, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 4H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H). ES-MS: calculado para C₁₂H₁₇N₃O₂*2HCl (235.28); encontrado: 236.4 [M+H] base libre.

(5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-R-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil)-4-R-metoxi-pirrolidin-2-S-carboxílico

A una solución en dimetilformamida (6 mililitros) de la sal de HCl de trans-metoxiprolinaminopicolina (679 miligramos, 2.20 milimoles, 1.5 equivalentes), se le agregan sucesivamente base de Hunig (1.3 mililitros, 7.34 milimoles, 5 equivalentes), Versiacid VRI 172 (410 miligramos, 1.47 milimoles, 1 equivalente), y HATU (837 miligramos, 2.20 milimoles, 1.5 equivalentes) a 0°C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se divide entre un exceso de EtOAc y ácido cítrico al 10 por ciento. La capa orgánica se lava con salmuera y NaHCO₃ saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación (CH₂Cl₂:ACE = 100 por ciento a 50 por ciento:50 por ciento) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.6 (s, 1H), 8.37-8.33 (m, 1H), 8.14-8.05 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 6H), 5.06 (s, 2H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.36 (bs, 3H), 4.14 (bs, 1H), 2.49-2.40 (m, 4H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.63-1.33 (m, 6H), 1.05-0.992 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₂₇H₃₆N₄O₅ (496.60); encontrado: 497.7 [M+H].

Ejemplo 46: (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-
[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexanoil}-4-S-metoxi-

pirrolidin-2-S-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el Procedimiento General A, a partir del ácido 2-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoico **A-7** (R = butilo normal) y la
 5 (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-cis-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico **A-8** [X = 4-cis-CH-OMe, n = 1, R₁ = 2-(5-metil)piridilo].

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.3 (bs, 1H), 9.89 (bs, 1H), 8.30 (bs, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H),
 10 4.66 (bs, 1H), 4.44-4.14 (m, 2H), 3.74-3.52 (m, 5H), 3.41-3.28 (m, 2H), 2.56-2.42 (m, 4H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.66-1.46 (m, 6H), 1.05-1.03 (m, 3H). ES-MS: calculado para C₂₀H₃₀N₄O₅ (406.48); encontrado: 407.5 [M+H].

El **A-8** se prepara a partir del 1-terbutiléster del
 15 ácido 4-S-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y la 5-metil-piridin-2-ilamina, como se describe para el compuesto de trans-metoxilo correspondiente (Ejemplo 45).

1-terbutiléster-2-metiléster del ácido 4-S-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

¹H RMN (CDCl₃): δ 4.45-4.33 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68-3.45 (m, 1H), 3.28 (s, 3H),
 20 2.33-2.22 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 9H). ES-MS: calculado para C₁₂H₂₁NO₅ (259.30); encontrado: 282.4 [M+Na].

1-terbutiléster del ácido 4-2-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 12.8 (bs, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 4H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 9H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (245.27); encontrado: 2.44 [M+H].

5 **Terbutiléster del ácido 4-S-metoxi-2-S-(5-metil-piridin-2-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico**

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10.3-10.2 (m, 1H), 8.32-8.31 (m, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47-3.35 (m, 1H), 2.64-2.56
10 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 9H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ (335.40); encontrado: 336.5 [M+H].

(5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 4-S-metoxi-pirrolidin-2-S-carboxílico

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 11.3 (bs, 1H), 10.6 (bs, 1H), 8.40-8.39 (m, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.59-2.33 (m, 4H). ES-MS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ (235.28); encontrado: 236.4 [M+H] base libre.

20 **(5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 1-{2-R-[(benciloxi-formil-amino)-metil]-hexanoil}-4-S-metoxi-pirrolidin-2-S-carboxílico**

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10.1 (bs, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.62 (m, 6H),
25 5.05 (s, 2H), 4.79 (bs, 1H), 4.62 (bs, 1H), 4.01-3.98 (m,

1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.54-3.34 (m, 5H), 3.17 (bs, 1H), 2.46-2.42 (m, 4H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 6H), 1.15-0.992 (m, 3H). ES-MS: calculado para $C_{27}H_{36}N_4O_5$ (496.60); encontrado: 497.7 [M+H].

5 Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son, por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 6, 8, 9, 14, 15, 21, 22, 28, 29, ó 36. Se prefieren todavía más aquéllos de los Ejemplos 14 ó 36.

Los compuestos de la invención, por ejemplo, los
10 compuestos de la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco de los mismos, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo como agentes anti-infecciosos, por ejemplo como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo*, y por consiguiente,
15 se indican para terapia.

A. Inhibición de la Actividad de la Desformilasa Peptídica

Se utiliza el ensayo acoplado con PDF-FDH (Lazennec y colaboradores, Anal. Biochem., Volumen 224, páginas 180-182 (1997)). En este ensayo acoplado, el formato liberado por PDF
20 de su sustrato fMAS, se oxida mediante la enzima de acoplamiento FDH, reduciendo una molécula de NAD^+ hasta NADH, lo cual ocasiona un incremento en la absorción a 340 nanómetros. Todos los ensayos se llevan a cabo a temperatura ambiente en un regulador de HEPES 50 mM, pH de 7.2, NaCl 10
25 mM, 0.2 miligramos/mililitro de albúmina de suero bovino, en

placas de microtitulación de 96 pozos de media área (Corning). La reacción se inicia mediante la adición de una mezcla de 0.5 Unidades/mililitro de FDH, NAD⁺ 1 mM, y fMAS en la concentración deseada. Para determinar la IC₅₀ (la
5 concentración necesaria para inhibir el 50 por ciento de la actividad enzimática), se preincuba PDF durante 10 minutos con diferentes concentraciones del inhibidor, y se inicia la reacción de desformilación mediante la adición de la mezcla de reacción que contiene fMAS 4 mM. La velocidad de reacción
10 inicial, y , se mide como la velocidad inicial de incremento de absorción a 340 nanómetros utilizando un lector de placas SpectraMax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). La concentración inhibidora [In] en la que se inhibe el 50 por ciento de la actividad enzimática, IC₅₀, se calcula utilizando
15 la siguiente fórmula:

$$y = y_0 / (1 + [In] / IC_{50})$$

en donde y_0 es la velocidad de reacción en ausencia de inhibidor. La resolución de esta ecuación para la IC₅₀ en
20 la [In] cuando $y = y_0/2$, produce la IC₅₀. La IC₅₀ se calcula basándose en un ajuste de regresión de mínimos cuadrados no lineal, utilizando un paquete de software comercial (Deltapoint, Inc., Chicago, IL.).

Utilizando este ensayo, se determina la IC₅₀ de
25 diferentes compuestos de la invención. La IC₅₀ para los

diferentes compuestos se determina contra la enzima desformilasa que contiene níquel y zinc como el ion de metal. Los valores IC_{50} de los compuestos preferidos de la fórmula (I) determinados para la desformilasa que contiene zinc, son de aproximadamente 0.001 μM a aproximadamente 0.2 μM . Los valores IC_{50} de los compuestos preferidos de la fórmula (I) determinados para la desformilasa que contiene níquel, son de aproximadamente 0.005 μM a aproximadamente 3 μM .

B. Ensayo para Probar la Actividad Antimicrobiana

Las concentraciones inhibidoras mínimas (MICs) se determinan utilizando el método de microdilución en placas en formato de 96 pozos. Los compuestos se suspenden en sulfóxido de dimetilo a 5 ó 10 miligramos/mililitro, y se almacenan a 4°C hasta usarse. Se diluyen en Caldo de Mueller-Hinton (MHB) ó Caldo de Tripticasa-Soya (TSB), y se utilizan para la determinación de las concentraciones inhibidoras mínimas. El intervalo de concentraciones probadas es de 64 a 0.0625 microgramos/mililitro de concentración final utilizando un sistema de dilución doble.

El inóculo se prepara a partir de células cultivadas en Agar de Tripticasa-Soya (TSA), y se incuban durante la noche a 35°C, se utilizan de 5 a 10 colonias para inocular los caldos MHB ó TSB, y el cultivo se incuba durante la noche a 35°C. El cultivo nocturno se diluye a 1:10, se incuba durante 1 hora a 35°C, se diluye hasta el tamaño de

inóculo apropiado, y se aplica a los pozos que contienen caldo y compuesto de prueba. Los tamaños de los inóculos son de 2×10^4 unidades formadoras de colonias/mililitro.

Las placas se incuban a 35°C durante 8 horas, y se registran las concentraciones inhibidoras mínimas después de 18 horas de incubación para determinar las bacterias. La concentración inhibidora mínima se define como la concentración más baja de un compuesto de la invención que no produce un crecimiento visible después de la incubación.

La concentración inhibidora mínima para diferentes compuestos preferidos de la fórmula (I) es de aproximadamente 0.25 microgramos/mililitro a aproximadamente 32 microgramos/mililitro contra *H. influenza* (cuatro cepas), de aproximadamente 0.001 microgramos/mililitro hasta más de 8 microgramos/mililitro contra *S. aureus* (cuatro cepas), de aproximadamente 0.016 microgramos/mililitro a aproximadamente 16 microgramos/mililitro con *S. pneumonia* (cuatro cepas), y de aproximadamente 0.008 microgramos/mililitro a aproximadamente 16 microgramos/mililitro contra *M. catarrhalis*. La enzima desformilasa se obtiene a partir de *E. coli*.

C. Demostración de Inhibición Selectiva de PDF Comparándose con MMP-7 (Matrilisina)

Como se observó anteriormente, son deseables inhibidores que sean selectivos para la peptidil-desformilasa

sobre las MMPs con el objeto de evitar efectos secundarios.

Con el objeto de probar los compuestos de la invención para determinar los posibles efectos inhibidores sobre las MMPs, se utiliza el siguiente ensayo para MMP-7 (Matrilisina).

Ensayo de MMP-7 (Matrilisina):

Se ensaya la actividad de la matrilisina utilizando un tio-péptido (Pro-Leu-Gly-S-Leu-Leu-Gly) como sustrato. Después de la hidrólisis enzimática, se libera el tiolato como un producto. El tiolato así generado reacciona con DTNB (dinitrobenzenceno), dando lugar a un color amarillo, el cual se monitorea a 405 nanómetros. El ensayo se lleva a cabo a temperatura ambiente; el regulador de ensayo contiene tricina 50 mM, pH de 7.5, NaCl 0.2M, CaCl₂ 10 mM, y Brij al 0.05 por ciento, en una placa de microtitulación de 96 pozos de media área. La reacción se inicia mediante la adición de una mezcla de 200 μ M DTNB y 100 μ M tiopéptido en regulador. Para determinar la IC₅₀ (la concentración necesaria para inhibir el 50 por ciento de la actividad enzimática), se preincuba la MMP-7 durante 10 minutos con diferentes concentraciones de los compuestos de la invención, y se inicia la hidrólisis mediante la adición de la mezcla de reacción que contiene al tiopéptido y DTNB. La velocidad de reacción se registra como el aumento de absorbencia en una OD₄₀₅ durante 30 minutos utilizando un lector de placas SpectraMax (Molecular Devices,

Sunnyvale, CA). Se calcula la concentración inhibidora [In] en la que se inhibe el 50 por ciento de la actividad enzimática, IC₅₀, utilizando la siguiente fórmula:

$$y = y_0 / (1 + [In] / IC_{50})$$

5

en donde y₀ es la velocidad de reacción en ausencia de inhibidor. Al resolver esta ecuación para la IC₅₀ a la [In] cuando y = y₀/2, se produce la IC₅₀.

Utilizando este ensayo, se determina la IC₅₀ de
10 diferentes compuestos de la invención. La IC₅₀ de diferentes compuestos preferidos de la fórmula (I) contra MMP-7, es desde más de 10 µM hasta más de 100 µM, mientras que la IC₅₀ de estos mismos compuestos contra la PDF que contiene zinc es de aproximadamente 0.005 µM a aproximadamente 5 µM, y contra
15 la PDF que contiene níquel es de aproximadamente 0.001 µM a aproximadamente 0.3 µM. De conformidad con lo anterior, los compuestos de la invención tienen una selectividad superior para PDF, comparándose con su actividad contra MMP-7. Se observa una selectividad similar de los compuestos para la
20 peptidil-desformilasa sobre MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13, MT-MMP-1, y la enzima convertidora del factor de necrosis de tejido. También se observa una selectividad similar sobre otras metaloproteinasas, tales como enzima convertidora de angiotensina.

25

D. Modelo de Septicemia de Ratón para Determinar la Eficacia In Vivo

Los ratones exógamos hembras CD1 (Charles River Laboratories) con un peso de 18 a 22 gramos, se inyectan cada uno intraperitonealmente con 0.5 mililitros de una suspensión
5 conteniendo 5×10^7 unidades formadoras de colonias de *S. aureus* (cepa Smith) en mucosa gástrica de cerdo al 7 por ciento (mucina). Los ratones se tratan, ya sea subcutáneamente (s.c.), intravenosamente (i.v.) u oralmente
10 (p.o.), 1 hora y 5 horas después de la infección. A seis grupos de seis ratones cada uno, se les dan diferentes niveles de dosificación que representan diluciones dobles de cada compuesto a probar (intervalo de 100 a 0.1 miligramos/kilogramo). Se utiliza vancomicina como el
15 antibiótico de control, y se administra subcutáneamente. Los compuestos de la invención se formulan en suero regulado con fosfato, y los controles no tratados se dosifican solamente con el vehículo.

Las muertes en cada grupo se monitorean diariamente
20 durante 6 días, y se utiliza la mortalidad acumulativa para determinar las dosis protectoras al 50 por ciento (PD_{50}), las cuales se calculan utilizando el método de Reed y Muench. La PD_{50} (s.c.) en ratones contra *S. aureus* para varios compuestos preferidos de la fórmula (I), es de aproximadamente 0.1
25 miligramos/kilogramo hasta más de 12 miligramos/kilogramo. La

PD₅₀ (p.o.) en ratones contra *S. aureus* para estos mismos compuestos de la fórmula (I), es de 1 miligramo/mililitro hasta más de 12 miligramos/kilogramo.

E. Estudio Farmacocinético de Inhibidores de PDF en Ratones

5 La farmacocinética de los compuestos de PDF se determina en ratones exógamos hembras (Charles River Laboratories) pesando de 20 a 25 gramos. Los compuestos de PDF se formulan en ciclodextrina al 20 por ciento (Aldrich), y se filtran a través de un filtro de 0.22 micras para la esterilización. Se
10 administran ya sea el compuesto individual o mezclas de 4 a 6 compuestos como un cartucho intravenosamente y oralmente en 10 mililitros/kilogramo. La dosis fue de 3 a 15 miligramos/kilogramo para cada compuesto. A las 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 y 7 horas después de la dosificación, se
15 recolectan muestras de suero por medio de punción cardíaca bajo anestesia. Se utilizan grupos de cuatro ratones para cada punto del tiempo. Las muestras de suero se almacenan a -80°C hasta su análisis.

La proteína en suero se precipita mediante la
20 adición de acetonitrilo. Las muestras, después de la precipitación de la proteína, se analizan mediante el método de LC/MS/MS. Se obtiene la curva estándar para cada compuesto, y se utiliza para la determinación de la concentración del compuesto en suero. Los parámetros
25 farmacocinéticos (incluyendo T_{max} (tiempo de máxima

concentración), C_{max} (máxima concentración), $t_{1/2}$ (vida media terminal), y AUC (área debajo de la curva), se calculan de acuerdo con el método convencional. La biodisponibilidad oral se calcula como la proporción del área debajo de la curva de la administración oral contra el área debajo de la curva administrado intravenosamente. Los compuestos preferidos de la fórmula (I) exhiben una biodisponibilidad oral mayor al 70 por ciento.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la prevención de desórdenes infecciosos causados por una variedad de organismos bacterianos o procarióticos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bacterias aeróbicas y anaeróbicas gram-positivas y gram-negativas, incluyendo *Staphylococci*, por ejemplo *S. aureus*, y *S. epidermidis*; *Enterococci*, por ejemplo *E. faecalis* y *E. faecium*; *Streptococci*, por ejemplo *S. pneumoniae*; *Haemophilus*, por ejemplo *H. influenza*; *Moraxella*, por ejemplo *M. catarrhalis*; *Bacteroides*, por ejemplo *Bacteroides fragilis*, *Clostridium*, por ejemplo *Clostridium difficile*, *Neisseria*, por ejemplo *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, *Legionella*, y *Escherichia*, por ejemplo *E. coli*. Otros ejemplos incluyen *Mycobacteria*, por ejemplo *M. tuberculosis*; microbios intercelulares, por ejemplo *Chlamydia* y *Rickettsiae*; y *Mycoplasma*, por ejemplo *M. pneumoniae*; y *Pseudomonas*, por ejemplo *P. aeruginosa*;

Helicobacter pylori; y parásitos, por ejemplo *Plasmodium falciparum*.

Como se utiliza en la presente, un "desorden infeccioso" es cualquier desorden caracterizado por la presencia de una infección microbiana, tal como la presencia de bacterias. Estos desórdenes infecciosos incluyen, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones de los ojos, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los dientes, encías y mucosa, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de huesos y articulaciones, infecciones de la piel y de la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de cirugía, profilaxis antibacteriana en los pacientes inmunosuprimidos, tales como los pacientes que reciben quimioterapia para cáncer, o pacientes de trasplante de órganos y enfermedades crónicas causadas por organismos infecciosos, por ejemplo arterioesclerosis.

Los compuestos se pueden utilizar para tratar a un sujeto con el fin de tratar, prevenir, y/o reducir la severidad de una infección. Los sujetos incluyen animales,

plantas, productos sanguíneos, cultivos y superficies tales como aquéllas del equipo médico o de investigación, tales como cristal, agujas, equipo quirúrgico y tuberías, y objetos pretendidos para implante temporal o permanente en un organismo. Los animales preferidos incluyen mamíferos, por ejemplo ratones, ratas, gatos, perros, vacas, ovejas, cerdos, caballos, marranos, primates, tales como mono Rhesus, chimpancés, gorilas, y más preferiblemente seres humanos. El tratamiento de un sujeto incluye, pero no se limita a, prevenir, reducir, y/o eliminar los síntomas clínicos causados por una infección de un sujeto por un microorganismo; prevenir, reducir, y/o eliminar una infección de un sujeto por un microorganismo; o prevenir, reducir, y/o eliminar la contaminación de un sujeto por un microorganismo. El microorganismo involucrado es de preferencia un procariote, más preferiblemente una bacteria.

Para los usos anteriores, la dosificación requerida, por supuesto, variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado. Las composiciones pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente el 0.1 por ciento en peso a aproximadamente el 99 por ciento en peso, por ejemplo de aproximadamente el 10 al 60 por ciento en peso del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación,

cada unidad contendrá, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos, por ejemplo de 1 a 500 miligramos del ingrediente activo. La dosificación empleada para el tratamiento a adultos humanos será, por ejemplo, de
5 aproximadamente 1 a 3,000 miligramos al día, por ejemplo 1,500 miligramos al día, dependiendo de la vía y frecuencia de administración. Esta dosificación corresponde a de aproximadamente 0.015 a 50 miligramos/kilogramo al día. Adecuadamente, la dosificación es, por ejemplo, de
10 aproximadamente 5 a 20 miligramos/kilogramo al día. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de aproximadamente 0.25 a 1,500 miligramos de ingrediente activo.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa
15 un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, que es en general seguro, no tóxico, y que no es biológicamente ni de otra manera indeseable, e incluye un excipiente que sea aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. Un
20 "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de estos vehículos.

Los compuestos se pueden administrar mediante cualquier vía convencional, por ejemplo localmente o
25 sistémicamente, por ejemplo oralmente, tópicamente,

parenteralmente, subdérmicamente, o mediante inhalación, y se pueden utilizar para el tratamiento de infección bacteriana en un sujeto, tal como animales, de preferencia mamíferos, más preferiblemente seres humanos.

5 Los compuestos de la invención se pueden formular para administrarse de cualquier forma conveniente para utilizarse en medicina humana o veterinaria, por analogía con otros antibióticos. Estos métodos se conocen en la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences,
10 Easton, PA: Mack Publishing Co.), y no se describen con detalle en la presente.

 Las composiciones pueden estar en cualquier forma conocida en este campo, incluyendo, pero no limitándose a, tabletas, cápsulas, obleas, fusiones rápidas (sin obleas),
15 polvos, gránulos, grageas, cremas o preparaciones líquidas, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles. Los compuestos también se pueden administrar en formulaciones liposomales, micelares, o en microemulsión. Los compuestos también se pueden administrar como profármacos, en
20 donde el profármaco administrado sufre biotransformación en el mamífero tratado hasta una forma que sea biológicamente activa.

 Las formulaciones tópicas de la presente invención se pueden presentar, por ejemplo, como ungüentos, cremas o
25 lociones, soluciones, bálsamos, emulsiones, emplastes,

ungüentos para los ojos, y gotas para los ojos o para los oídos, parches impregnados, parches transdérmicos, rocíos y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados, tales como conservadores, solventes para ayudar a la penetración del fármaco, y emolientes en ungüentos y cremas.

Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles, tales como bases para crema o ungüento, y etanol o alcohol oleílico para lociones. Estos vehículos pueden estar presentes, por ejemplo, de aproximadamente el 1 por ciento hasta aproximadamente el 99 por ciento de la formulación. Por ejemplo, pueden formar hasta aproximadamente el 80 por ciento de la formulación.

Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden estar en una forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; rellenos, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para tabletas, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de papa; o agentes humectantes aceptables, tales como laurilsulfato de sodio. Las tabletas se pueden recubrir de acuerdo con los métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica convencional.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituirse con agua u otro vehículo adecuado antes de usarse. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, mono-oleato de sorbitán, o acacia; vehículos no acuosos (los cuales pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservadores, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo, o ácido sórbico, y si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.

Para la administración parenteral, las formas de dosificación unitaria fluidas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo estéril, prefiriéndose agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizada, se puede suspender o disolver en el vehículo u otro solvente adecuado. En la preparación de las soluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyección y se esteriliza en filtro antes de llenarse en un frasco o

ampolleta adecuada y sellarse. De una manera conveniente, se pueden disolver en el vehículo agentes tales como agentes conservadores y reguladores anestésicos locales. Para mejorar la estabilidad, la composición se puede congelar después de llenarse en el frasco, y se remueve el agua al vacío. Luego se sella el polvo liofilizado seco en el frasco, y se puede suministrar un frasco acompañante de agua para inyección para reconstituir el líquido antes de usarse. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y no se puede llevar a cabo la esterilización mediante filtración. El compuesto se puede esterilizar mediante su exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. De una manera conveniente, se incluye un tensoactivo o agente humectante en la composición para facilitar una distribución uniforme del compuesto.

Los compuestos de la invención, por ejemplo los compuestos de la fórmula (I), se pueden administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo como se indica anteriormente. Estas sales se pueden preparar de una manera convencional, y exhiben el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona además:

1.1 Un método para el tratamiento y/o la
prevención de un desorden infeccioso en un sujeto, tal como
un sujeto humano u otro sujeto animal, el cual comprende
administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto
5 de la invención, por ejemplo de la fórmula (I), una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del
mismo.

1.2 Un método para inhibir la peptidil-
desformilasa en un sujeto, el cual comprende administrar al
10 sujeto una cantidad inhibidora de peptidil-desformilasa
efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo de la
fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
un profármaco del mismo.

2. Un compuesto de la invención, por ejemplo de
15 la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal
farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un producto
farmacéutico, por ejemplo en cualquier método como se indica
en 1.1 ó en 1.2 anteriores.

3. Una composición farmacéutica, por ejemplo para
20 utilizarse en cualquiera de los métodos como en 1.1 ó 1.2
anteriores, la cual comprende un compuesto de la invención,
por ejemplo de la fórmula (I), en forma libre o en forma de
sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo en asociación
con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para
25 el mismo.

4. Un compuesto de la invención, por ejemplo de la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, para utilizarse como un producto farmacéutico o en la preparación de una composición farmacéutica para utilizarse en cualquier método indicado en 1.1 ó 1.2 anteriores.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

(1) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad en un sujeto, por ejemplo un mamífero, que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, pero que todavía no experimente ni exhiba los síntomas de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de sus síntomas clínicos, o

(3) aliviar la enfermedad, es decir, ocasionar la regresión de la enfermedad o de sus síntomas clínicos.

Una "cantidad inhibidora de peptidil-desformilasa efectiva" significa la cantidad de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo, que, cuando se administra a un sujeto para el tratamiento de un desorden infeccioso que responda a la inhibición de la peptidil-desformilasa, o para inhibir la peptidil-desformilasa, es suficiente para inhibir la peptidil-desformilasa. La "cantidad inhibidora de peptidil-

desformilasa efectiva" variará dependiendo del compuesto, la sal del mismo, o el profármaco del mismo, empleada, del microorganismo que se inhiba en el sujeto, de la edad, del peso, del sexo, de la condición médica, de la especie, del desorden y su severidad, del sujeto que se vaya a tratar, y de la vía de administración, pero no obstante, puede ser determinada fácilmente por un experto en la materia.

Los compuestos de la invención, por ejemplo de la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos, se pueden administrar solos o en combinación con otro agente terapéutico. Los ejemplos de estos agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, otros agentes antibacterianos, tales como β -lactamas, por ejemplo penicilinas; cefalosporinas; carbapenems; cetolidas; quinolonas, por ejemplo fluoroquinolonas; macrólidos, por ejemplo claritromicina, azitromicina, o bancomicina; rifamicinas; monolactamas; isoniazida; licosamidas; mupirocina; sulfonamidas; fenicoles; fosfomicina; glicopéptidos; tetraciclinas; estreptograminas; cloranfenicol; y oxazolidinona, agentes anti-inflamatorios, por ejemplo corticosteroides y NSAID, analgésicos, por ejemplo narcóticos o analgésicos no opioides.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona, en todavía un aspecto adicional:

5. Un método como se define anteriormente, el

cual comprende la co-administración, por ejemplo de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo de la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo, y un segundo agente terapéutico.

6. Una combinación terapéutica, por ejemplo un estuche, que comprende: a) un compuesto de la invención, por ejemplo de la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo, y b) cuando menos un segundo agente terapéutico. El componente a) y el componente b) se pueden utilizar de una manera concomitante o en secuencia. El estuche puede comprender instrucciones para su administración.

Las siguientes son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la fórmula (I).

Ejemplo 1: Formulación de Tableta

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente, y se comprimen en tabletas marcadas individuales:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad por Tableta (mg)</u>
Compuesto de esta invención	400
Almidón de maíz	50
Croscarmelosa de sodio	25
Lactosa	120
Estearato de magnesio	5

Ejemplo 2: Formulación de Cápsula

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente,
y se cargan en una cápsula de gelatina de cubierta dura:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad por Cápsula (mg)</u>
5	Compuesto de esta invención	400
	Lactosa, secada por pulverización	148
	Estearato de magnesio	2

Ejemplo 3: Formulación de Suspensión

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar
una suspensión para administración oral:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
	Compuesto de esta invención	1.0 g
	Acido fumárico	0.5 g
	Cloruro de sodio	2.0 g
15	Metilparabeno	0.15 g
	Propilparabeno	0.05 g
	Azúcar granulada	25.0 g
	Sorbitol (solución al 70%)	13.00 g
	Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
20	Saborizante	0.035 ml
	Colorantes	0.5 mg
	Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Ejemplo 4: Formulación Inyectable

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar
una formulación inyectable:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto de esta invención	0.2-2.0 mg
Solución reguladora de acetato de sodio, 0.4 M	20 ml
HCl (1N) ó NaOH (1 N)	c.s. hasta un pH adecuado
5 Agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 20 ml

Ejemplo 5: Formulación de Supositorio .

Se prepara un supositorio de un peso total de 2.5 gramos, mezclando el compuesto de la invención con Witepsol H-5 (triglicéridos de ácido graso vegetal saturado; Riches-
10 Nelson, Inc., Nueva York), y tiene la siguiente composición:

Compuesto de la invención	500 mg
Witepsol® H-15	2000 mg

La presente invención no está limitada al uso clínico de los compuestos de la invención, es decir, en el
15 tratamiento de infección en un sujeto. Los compuestos de la invención son útiles para inhibir bacterias siempre que se desee inhibir bacterias, mediante el contacto de las bacterias con uno o más compuestos de la invención. Debido a su capacidad para inhibir bacterias, los compuestos de la
20 invención son particularmente útiles para prevenir la contaminación de los cultivos celulares. Como se utiliza en este contexto, el término "inhibir" significa la supresión, control, estasis, o aniquilación de las bacterias. Las células eucarióticas, en particular las células animales, con
25 frecuencia se cultivan por diferentes razones, tales como por

su capacidad para producir sustancias tales como proteínas. Los ejemplos de estas células incluyen células de ovario de hámster chino (células CHO), células de riñón de mono verde africano, hibridomas contruidos mediante la fusión de una
5 célula progenitora (mieloma, etcétera) con una célula normal productora de sustancia útil (linfocito, etcétera), y similares. Normalmente, los compuestos de la invención se incorporan en un medio de cultivo celular en una cantidad inhibidora de bacterias, por ejemplo una concentración de
10 aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10 microgramos/mililitro, de preferencia de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 1 microgramo/mililitro, y más preferiblemente de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.1 microgramos/mililitro. Se puede utilizar cualquier medio
15 de cultivo celular convencional conocido en la técnica.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona, en un aspecto todavía adicional:

7. Un método para prevenir la contaminación bacteriana de un medio de cultivo celular, el cual comprende
20 incorporar en este medio de cultivo celular, una cantidad inhibidora de bacterias de un compuesto de la invención, por ejemplo de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un medio de cultivo celular, el cual comprende
25 una cantidad inhibidora de bacterias de un compuesto de la

invención, por ejemplo de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención anterior se ha descrito en algún detalle a manera de ilustración y ejemplo. Será obvio para un
5 experto en la materia que se pueden practicar cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las patentes, solicitudes de patente, y publicaciones citadas en esta solicitud, se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



10 en donde X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OR})-$, $-\text{CH}(\text{SH})-$, $-\text{CH}(\text{SR})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}=\text{N}(\text{OR})-$ ó $-\text{CH}(\text{F})-$; en donde R es alquilo;

R₁ es arilo o heteroarilo;

15 cada uno de R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 es independientemente hidrógeno o alquilo, o (R_2 ó R_3) y (R_4 ó R_5) forman colectivamente un cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono; y n es de 0 a 3, en el entendido de cuando n es 0, X es $-CH_2-$; ó

una sal del mismo o un profármaco del mismo.

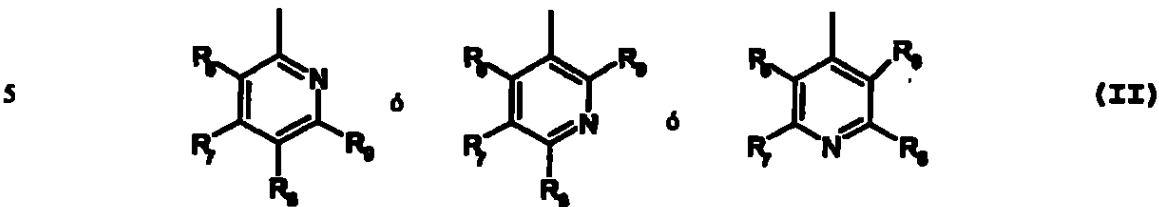
20

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es $-CH_2-$; R_1 es heteroarilo; R_2 , R_3 , y R_4 son hidrógeno; R_5 es butilo normal, y n es 1; o una sal del mismo o un profármaco del mismo.

25

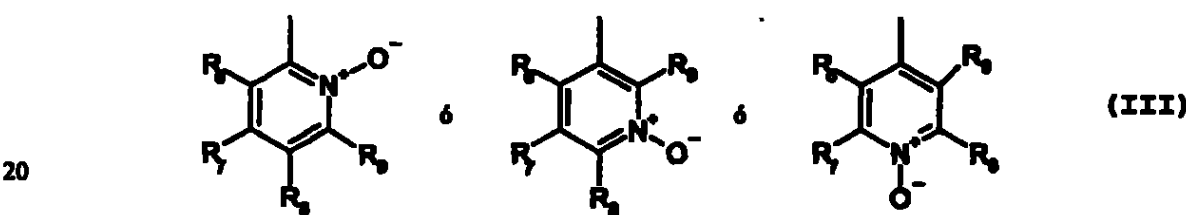
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación

1 ó 2, en donde el heteroarilo es un residuo de la fórmula (II):



en donde cada uno de R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxilo, acilo, aciloxilo, SCN, halógeno, ciano, nitro, tioalcoxilo, fenilo, heteroalquilarilo, alquilsulfonilo, o formilo; o una sal del mismo o un profármaco del mismo.

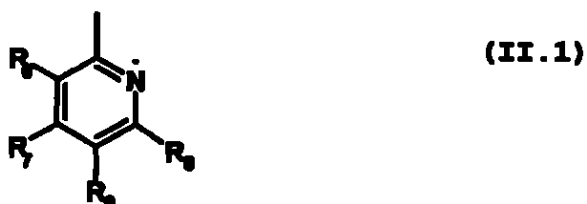
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el heteroarilo es un residuo de la fórmula (III):



en donde cada uno de R_6 , R_7 , R_8 , y R_9 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, fenilo, halógeno, hidroxilo, o alcoxilo.

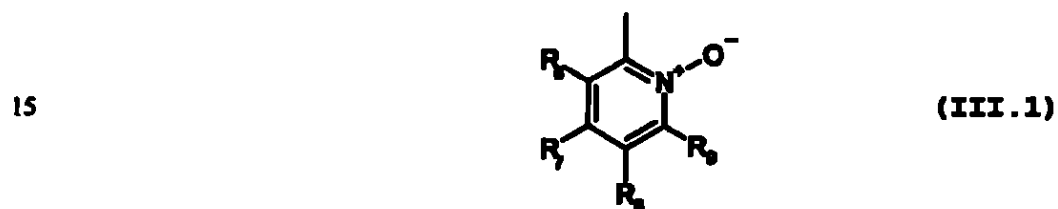
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 3, en donde R_1 es un heteroarilo de la fórmula (II.1):



en donde R_6 , R_8 , y R_9 son hidrógeno, y R_7 es etilo o metoxilo, o una sal o un profármaco del mismo.

10 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, ó 4, en donde R_1 es un heteroarilo de la fórmula (III.1):

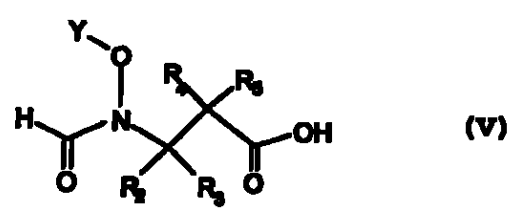


en donde R_6 , R_7 , y R_9 son hidrógeno, y R_8 es flúor o trifluorometilo,

20 o una sal o un profármaco del mismo.

7. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V):

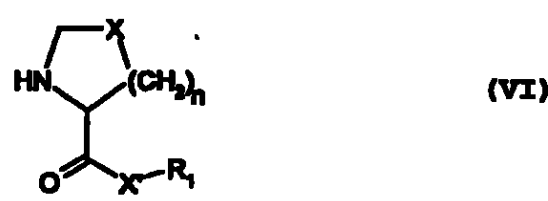
25



5

en donde R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son como se definen en la reivindicación 1, e Y es un grupo protector de hidroxilo, o un derivado funcional del mismo, con un compuesto de la fórmula (VI):

10



en donde R_1 , X, y n son como se definen en la reivindicación 1, y X' es NH u O, y cuando se requiera, convertir los compuestos resultantes obtenidos en forma libre a formas de sal, o viceversa.

8. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, para utilizarse como un producto

farmacéutico.

10. Un método para el tratamiento y/o la
prevención de un desorden infeccioso en un sujeto, el cual
comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un
5 compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un
profármaco del mismo.

11. Un método para prevenir la contaminación
bacteriana de un medio de cultivo celular, el cual comprende
10 incorporar en este medio de cultivo celular, una cantidad
inhibidora de bacterias de un compuesto de la fórmula I de
acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo.

12. Un medio de cultivo celular, el cual comprende
15 una cantidad inhibidora de bacterias de un compuesto de la
fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

25

①

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only	
PCT/EP 02 / 06604	
International Application No.	
14 JUN 2002	(14.06.2002)
International Filing Date	
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 4-32049A/VSC	

Box No. I TITLE OF INVENTION N-Formyl Hydroxylamine Compounds	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)	
Versicor, Inc. 34790 Ardentech Ct. Fremont, CA 94555 US	
Telephone No. +41 61 324 11 11	Facsimile No. +41 61 322 75 32
Teleprinter No.	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	
This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	Facsimile No. +41 61 322 75 32
Teleprinter No.	Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) PATEL, Dinesh V. 45109 Cougar Circle Fremont, CA 94539 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) YUAN, Zhengyu 35645 Beeching Lane Fremont, CA 94536 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CA	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) JAIN, Rakesh K. 41439 Timbercreek Terrace Fremont, CA 94555 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IN	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) GARCIA ALVAREZ, Salvador 2175 Decoto Road 184 Union City, CA 94587 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES *Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.*

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

Regional Patent

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

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

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

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

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

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

Supplemental Box

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

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(1) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

Continuation of Box No. II

Versicor, Inc. is applicant for all designated States with the exception of: TM (Turkmenistan) and US (USA)

- (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

Continuation of Box No. III

Novartis AG is applicant for TM (Turkmenistan) only.

- (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be). Indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

- (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be). Indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

- (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

- (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

- (vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Box No. VI PRIORITY CLAIM

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

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 15 June 2001 (15.06.01)	60/298419	US		
item (2) 27 February 2002 (27.02.02)	60/360313	US		
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

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

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

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

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

ISA /

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

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

Box No. VII DECLARATIONS

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

Number of
declarations

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

Sheet No. ...7...

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) the following number of sheets in paper form: request (including declaration sheets) : 7 description (excluding sequence listing part) : 63 claims : 3 abstract : 1 drawings : 0 Sub-total number of sheets : 74 sequence listing part of description (<i>actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below</i>) : 0 Total number of sheets : 74 (b) sequence listing part of description filed in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii)) Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (<i>additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column</i>):	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☒ original separate power of attorney : 1 3. ☐ original general power of attorney : 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 : 2 5. ☐ statement explaining lack of signature : 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): : 2 7. ☐ translation of international application into (language): : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column : 10. ☐ other (specify): :	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract: —	Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>		
In the name of the applicants The representative 07.08.2002 GROS, Florent AV 36671		

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application:	(14. 06. 02) 14 JUN 2002	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
For International Bureau use only		
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:		

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> JACOBS, Jeffrey 623 Maple Street San Mateo, CA 94402 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: US	State <i>(that is, country)</i> of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



2

(43) International Publication Date
27 December 2002 (27.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/102790 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/12,
A61K 31/4402, A61P 31/04

Timbercreek Terrace, Fremont, CA 94555 (US). GARCIA
ALVAREZ, Salvador [US/US]; 2175 Decoto Road 184,
Union City, CA 94587 (US). JACOBS, Jeffrey [US/US];
623 Maple Street, San Mateo, CA 94402 (US).

(21) International Application Number: PCT/EP02/06604 ✓

(22) International Filing Date: 14 June 2002 (14.06.2002)

(74) Agent: GROS, Florent; NOVARTIS AG., Corporate In-
tellectual Property, Patent & Trademark Dept., CH-4002
Basel (CH).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/298,419 ✓ 15 June 2001 (15.06.2001) US ✓
60/360,313 ✓ 27 February 2002 (27.02.2002) US ✓

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant (*for all designated States except TM, US*): VER-
SICOR, INC. [US/US]; 34790 Ardentech Court Fremont,
CA 94555 (US).

(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(71) Applicant (*for TM only*): NOVARTIS AG [CH/CH];
Lichtstrasse 35, 4056 Basel (CH).

Published:
— with international search report

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): PATEL, Dinesh, V.
[US/US]; 45109 Cougar Circle, Fremont, CA 94539 (US).
YUAN, Zhongyn [CA/US]; 35645 Boeching Lane, Fre-
mont, CA 94536 (US). JAIN, Rakesh, K. [IN/US]; 41439

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/102790 A1

(54) Title: N-FORMYL HYDROXYLAMINE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF PDF

(57) Abstract: n-[01-oxo-2-alkyl-3-(N-hydroxyformamido)-propyl]-(carbonylamino-aryl or heteroaryl)- azacyclo_{4,7} alkanes or thi-
azacyclo_{4,7} alkanes or imidazacyclo_{4,7} alkanes have interesting properties, e.g. in the treatment or prevention of disorders amenable
to treatment by peptidyl deformylase inhibitors such as treatment of bacterial infections.

(3)

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32049A/VSC	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/06604	International filing date (day/month/year) 14/06/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/06/2001
Applicant VERICOR, INC.		

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

This International Search Report consists of a total of 02 sheets.



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

1. Basis of the report

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



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

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



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



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



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

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

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

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant.



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

N-FORMYL HYDROXYLAMINE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF PDF

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



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

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

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/06604

149

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 A61K31/4402 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 39704 A (BRITISH BIOTECH PHARM ;DAVIES STEPHEN JOHN (GB); HUNTER MICHAEL GE) 12 August 1999 (1999-08-12) cited in the application page 2, line 26 -page 3, line 9; claim 1; example 12	1-12

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

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 September 2002

Date of mailing of the international search report

20/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, I

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

IPEA/ _____

PCT ④**CHAPTER II****DEMAND**

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

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

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPFA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4-32049A/VSC	
International application No. PCT/EP 02/06804	International filing date (day/month/year) 14 June 2002 (14.06.02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 15 June 01 (15.06.01)	
Title of invention N-FORMYL HYDROXYLAMINE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF PDF			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Verskor, Inc. 34790 Ardentech Ct. fremont, CA 94555 US		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH			
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) PATEL, Dinesh V. 45109 Cougar Circle Fremont, CA 94539 US			
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Sheet No. 2

International application No.
PCT/EP 02/08804

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*YUAN, Zhengyu
35845 Beeching Lane
Fremont, CA 94538
US

State (that is, country) of nationality:

CA

State (that is, country) of residence:

US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*JAIN, Rakesh K.
41439 Timbercreek Terrace
Fremont, CA 94555
US

State (that is, country) of nationality:

IN

State (that is, country) of residence:

US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*GARCIA ALVAREZ, Salvador
2175 Decoto Road 184
Union City, CA 94587
US

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*JACOBS, Jeffrey
623 Maple Street
San Mateo, CA 94402
US

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

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

Statement concerning amendments:*

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

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

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

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

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

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/EP 02/06804

Box No. VI CHECK LIST

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

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

For International Preliminary Examining Authority use only
received not received

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

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

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

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

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

In the name of the applicants
The representative


GROS, Florent AV 36671

11.12.2002

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

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

- | | |
|--|---|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

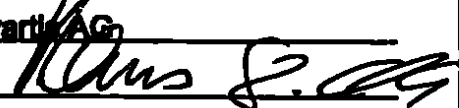
For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 02/06604		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference 4-32049A/VSC		Date stamp of the IPEA	
Applicant Novartis AG et al.			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. Preliminary examination fee		EUR	1530.- P
2. Handling fee <i>(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)</i>		EUR	159.- H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		EUR	1689.-
		TOTAL	
MODE OF PAYMENT			
☒	authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐	cash
☐	cheque	☐	revenue stamps
☐	postal money order	☐	coupons
☐	bank draft	☐	other (specify):
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i>			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPEA/ EP	
☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.</i>		Deposit Account No.: 2811 0031	
		Date: 11.12.2002	
		Name: Novartis AG	
		Signature: 	

4-32049 PCT

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

- 2. April 2003 155

APPL. M/D F/L PS Copy:

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(5)

PCT

BC

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

31/03/2003

Applicant's or agent's file reference

4-32049/VSC

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 02/ 06604

International filing date (day/month/year)

14/06/2002

Priority date (day/month/year)

15/06/2001

Applicant

VERSICOR, INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

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

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

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

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

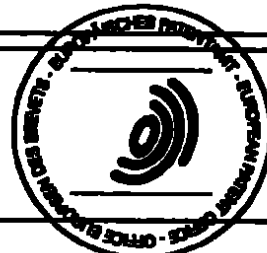
Name and mailing address of the IPEA/



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

Authorized officer

LODOLO F
Tel. (+49-89) 2399 2828



156

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (PCT artículo 36 y regla 70)

(Reporte racionalizado de conformidad con la notificación del presidente de la EPO publicada en OJ11/2001)

Referencia del solicitante o agente 4-32049	Ver notificación de la transmisión del examen preliminar internacional (formato PCT/IPEA/416) PARA PROSEGUIR	
No. Solicitud Internacional PCT/EP 02/06604	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 14/06/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 15/06/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/12		
Solicitante VERSOR, INC et al.		

1. Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36. 2. Este INFORME consiste de un total de 2 páginas, incluyendo esta hoja. ___ Este informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT). Estos anexos consisten en un total de ___ hojas.
3. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos: I. <u> X </u> Base del Informe II. <u> </u> Prioridad III. <u> X </u> El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV. <u> </u> Falta de unidad de invención V. <u> X </u> Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración VI. <u> </u> Ciertos documentos citados VII. <u> </u> Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII. <u> </u> Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 13/12/2002	Fecha en que se completó este informe 26/03/2003
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado TZSCHOPPE D A Teléfono: +49 89 2399 2828

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**Solicitud internacional No. PCT/EP02/06804

I. BASE DEL INFORME

La base de este informe del examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

V. Declaración motivada bajo la Regla 66.2 (a) (II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como es definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones no aparenta cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, no aparenta ser novedosa y/o tener nivel inventivo (ver informe de búsqueda internacional, especialmente los documentos citados X y/o Y, y las referencias de las reivindicaciones correspondientes).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

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

Applicant's or agent's file reference 4-32049/VSC	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/M16)	
International application No. PCT/EP 02/ 06604	International filing date (day/month/year) 14/06/2002	Priority date (day/month/year) 15/06/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07D401/12		
Applicant VERSICOR, INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13/12/2002	Date of completion of this report 26/03/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epru d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.PCT/ EP 02/ 06604

I. Basis of the report

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

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

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

TRATAD DE COOPÉRACION EN MATERIA DE PATENTES

160

A: GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department CH-4002 Basilea Suiza		PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
		Fecha de Envío (día/mes/año) 07/01/2003	
		RESPUESTA VENCE dentro de 2 meses contados desde la fecha de envío	
Referencia del solicitante o agente 4-32049/VSC	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/06604	14/06/2002	15/06/2001	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/12			
Solicitante VERSICOR, INC et al.			

1. Esta opinión escrita es la primera expedida por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional.

2. Este opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

- I. X Base de la opinión
- II. Prioridad
- III. X El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial
- IV. Falta de unidad de invención
- V. X Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI. Ciertos documentos citados
- VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. Ciertas observaciones en la solicitud internacional

3. El solicitante esta invitado a darle respuesta a esta opinión

Cuándo? Ver el tiempo límite indicado anteriormente. El solicitante podrá solicitar una prórroga antes del vencimiento de este término, ver regla 66.2 (d)

Cómo? Al suministrar una respuesta escrita, acompañada cuando sea apropiado de modificaciones de acuerdo con la regla 66.3. Para la forma e idioma de las modificaciones, ver regla 66.8 y 66.9.

Adicionalmente: Para una oportunidad adicional para someter modificaciones ver regla 66.4
 Para la obligación del examinador de considerar modificaciones y/o argumentos ver regla 66.4b1
 Para una comunicación informal con el examinador ver regla 66.6

Si no se presenta una respuesta, el Informe del examen preliminar Internacional será establecido con base en esta opinión.

4. La fecha final para la cual el Informe del examen preliminar Internacional debe ser establecido conforme a la regla 66.2 es: 15/10/2003.

Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel: +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Oficial Autorizado/ Examinador Oficial de formalidades (incluyendo prórrogas de términos) Teléfono: (+49- 89) 2399 2628
---	---

I. Base del Informe

1. La base de esta opinión escrita es la solicitud de patente como fue presentada originalmente.

V. Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial

A la luz de los documentos citados en el Informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como es definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones no aparenta cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, no aparenta ser novedosa y/o tener nivel inventivo (ver Informe de búsqueda internacional, especialmente los documentos citados X y/o Y, y las referencias de las reivindicaciones correspondientes).

Si se presentan modificaciones el Solicitante debe cumplir con los requisitos de la Regla 66.8 PCT e indicar la base de las modificaciones realizadas en la solicitud de patente original (Art. 34 (2) (b) PCT) de lo contrario, estas modificaciones no serán tenidas en cuenta para efecto del examen preliminar internacional.

Se le llama la atención al solicitante respecto a que si la solicitud contiene una pluralidad de reivindicaciones independientes injustificadas no se llevará a cabo el examen de ninguna de las reivindicaciones.

NB: Si el solicitante decide pedir un examen de fondo detallado, el reporte de un examen preliminar Internacional será establecido normal y directamente. Excepcionalmente, el examinador podrá emitir una segunda opinión escrita, lo cual deberá ser explícitamente solicitado.

PATENT COOPERATION TREATY

07.03.2003
4-32049A/VSC
Béatrice Moise

VT
PCT
EP02/06604

OK

Corporate Intellectual Property				
- 9. Jan. 2003				
APPL	M/D	F/L	PS	Copy:

PCT

162

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing (day/month/year)		07/01/2003
Applicant's or agent's file reference 4-32049/VSC		REPLY DUE within 2 / 00 months/days from the above date of mailing
International application No. PCT/EP 02/ 06604	International filing date (day/month/year) 14/06/2002	Priority date (day/month/year) 15/06/2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401/12		
Applicant VERICOR, INC. et al.		

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

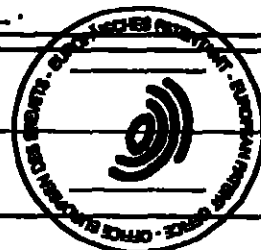
When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

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

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

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
- The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 15/10/2003

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



WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP 02/ 06604

I. Basis of the opinion

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

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

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

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



Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 44 53
Fax: +41 61 322 75 32

International Bureau of WIPO
PCT Receiving Office Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20
Switzerland

October 20, 2003

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

Case: 4-32049A/VSC
International Application No. PCT/EP 02/06604

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of name of the following applicant:

Former name: Versicor, Inc.
New name: Vicuron Pharmaceuticals Inc.

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative

GROS, Florent GA 36671



International Bureau of WIPO
PCT Receiving Office Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20
Switzerland

October 20, 2003

Your Ref:

Our Ref:

Case: 4-32049A/VSC
International Application No. PCT/EP 02/06604
Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventors and applicants (for the United States of America only):

Name	YUAN, Zhengyu	JAIN, Rakesh K.	JACOBS, Jeffrey
New Address	555 Bryant Street 433 Palo Alto, CA 94301 US	41415 Timbercreek Terrace Fremont, CA 94555 US	505 Cornell Avenue San Mateo, CA 94402 US
New Nationality:		US	

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Florent Gros', written over a horizontal line.

GROS, Florent, GA 36671

Corporate Intellectual Property PATENT COOPERATION TREATY

- 7. Nov. 2003

APPL M/D F/L PS Copy

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG.
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Dept.
CH-4002 Basel
Switzerland

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

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

Date of mailing (day/month/year)
04 November 2003 (04.11.03)

Applicant's or agent's file reference
4-32049/VSC

International application No.
PCT/EP02/06604

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
14 June 2002 (14.06.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

VERSICOR, INC.
34790 Ardentech Court Fremont, CA
94555
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

VICURON PHARMACEUTICALS INC.
34790 Ardentech Court Fremont, CA
94555
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

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

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

Facsimile No. (41-22) 338.89.75

Authorized officer

Mathieu BLANC (Fax 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 9988

- 7. Nov. 2003

PATENT COOPERATION TREATY

167

APPL M/D F/L PS Copy

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG.
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Dept.
CH-4002 Basel
Switzerland

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

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

Date of mailing (day/month/year)

04 November 2003 (04.11.03)

Applicant's or agent's file reference

4-32049/VSC

International application No.

PCT/EP02/06604

International filing date (day/month/year)

14 June 2002 (14.06.02)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

YUAN, Zhengyu
35645 Beeching Lane
Fremont, CA 94536
United States of America

State of Nationality

CA

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

YUAN, Zhengyu
555 Bryant Street 433
Palo Alto, CA 94301
United States of America

State of Nationality

CA

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

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

Facsimile No. (41-22) 338.88.75

Authorized officer

Mathieu BLANC (Fax 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 8888

Corporate Intellectual Property

- 7 Nov. 2003

PATENT COOPERATION TREATY

APPL M/D F/L PS Copy

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG.
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Dept.
CH-4002 Basel
Switzerland

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

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

Date of mailing (day/month/year)

04 November 2003 (04.11.03)

Applicant's or agent's file reference

4-32049/VSC

International application No.

PCT/EP02/06804

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

14 June 2002 (14.06.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

JAIN, Rakesh, K.
41439 Timbercreek Terrace
Fremont, CA 94555
United States of America

State of Nationality

IN

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

JAIN, Rakesh, K.
41415 Timbercreek Terrace
Fremont, CA 94555
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

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

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

Facsimile No. (41-22) 338.89.75

Authorized officer

Mathieu BLANC (Fax 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 9886

- 7 Nov. 2003

PATENT COOPERATION TREATY

169

APPL M/D F/L PS Copy

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG.
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Dept.
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year)

04 November 2003 (04.11.03)

Applicant's or agent's file reference

4-32049/VSC

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP02/06804

International filing date (day/month/year)

14 June 2002 (14.06.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

JACOBS, Jeffrey
623 Maple Street
San Mateo, CA 94402
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

JACOBS, Jeffrey
505 Vornell Avenue
San Mateo, CA 94402
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.75

Authorized officer

Mathieu BLANC (Fax 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 9886

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

Eduar Navarro
 Firma Responsable:

03-12-2003

Fecha:



171
74

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Jimena Escobar Uribe.
Apoderado
Vicuron Pharmaceuticals INC.

Oficio N° 00513

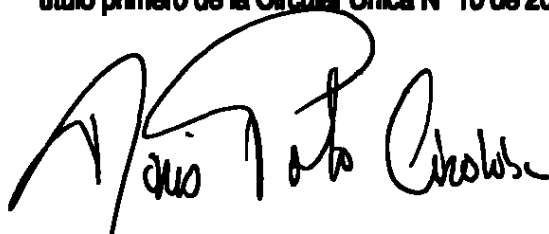
ASUNTO:	Radicación N°	03-108413
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/06804
	Fecha inicio fase nacional	15/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

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

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

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


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe (E) de la División de Nuevas Creaciones.

16 ENE. 2004

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

~~16/07/2007~~