

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 906**

51 Int. Cl.:
C07D 498/06 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/5395 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09794051 .4**
96 Fecha de presentación: **30.06.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2310395**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.04.2011**

54 Título: **Nuevos derivados de la 5-carboxi-oxadiacino-quinolona9-sustituída, su preparación y sus aplicaciones como agentes antibacterianos**

30 Prioridad:
09.07.2008 EP 08290678
19.09.2008 US 98413 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2012

73 Titular/es:
VETOQUINOL S.A.
Magny-Vernois
70200 Lure, FR

72 Inventor/es:
CIAPETTI, Paola;
CHERY-MOZZICONACCI, Florence;
WERMUTH, Camille, G.;
ROPP, Sandrine;
MORICE, Christophe;
GIETHLEN, Bruno;
LEBLANC, Françoise y
SCHNEIDER, Marc

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 380 906 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

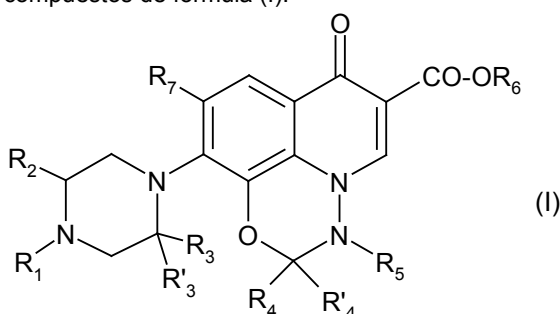
DESCRIPCION

Nuevos derivados de la 5-carboxi-oxadiacino-quinolona 9-sustituída, su preparación y sus aplicaciones como agentes antibacterianos

El tema de la invención es nuevos derivados de la 5-carboxi-oxadiacino-quinolona 9-sustituída, su preparación y sus aplicaciones como agentes antibacterianos.

Los derivados de la 5-carboxi-oxadiacino-quinolona 9-sustituída se han descrito en diversas patentes, solicitudes o publicaciones y se pueden citar, por ejemplo, los documentos: EP 0259804, EP 0343524, EP 0688772, EP 0394553, EP 0470252, US 4990517, US 5480879, US 5679675 o también los artículos J. Med. Chem 1996, 39, 3070-3088, J. Med. Chem 2002, 45, 5564-5575 o J. Med. Chem 2004, 47, 2097-2109. En concreto, los documentos EP 0394553 y EP 0470252 describen derivados de la quinolona sustituidos por un anillo de piperacina con sustituyentes que pueden formar un espiroanillo.

Un objeto de la invención es los compuestos de fórmula (I):

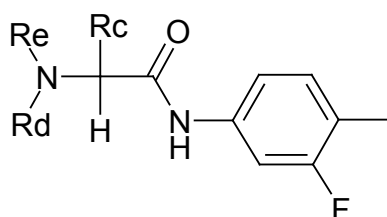


en la que:

R₁ y R₂ forman un ciclo de carbono de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo Ra y/o por dos grupos Rb y R'b unidos al mismo átomo de carbono; Ra representa un hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₀), aralquilo (C₇-C₁₂), OH, alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, arilo O-(C₆-C₁₀), aralquilo O-(C₇-C₁₂) o NRR'; R y R' representan juntos una cadena de carbono (C₃-C₆) posiblemente interrumpida por un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S y opcionalmente sustituida por 1 ó 2 alquilos (C₁-C₆) lineales o ramificados; o R y R', idénticos o diferentes, representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₆); o R representa hidrógeno y R' representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 alquilos (C₁-C₆) lineales o ramificados; Rb y R'b, idénticos o diferentes, representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, (C₆-C₁₀) o aralquilo (C₇-C₁₂); o Rb y R'b forman un carbonilo;

o R₁ representa un radical CO-R'₁, en el que R'₁ representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 alquilos (C₁-C₆) lineales o ramificados, y R₂ representa hidrógeno;

o R₁ representa un radical de fórmula:



en la que Rc representa un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por un miembro del grupo constituido por COOH, COORf, NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, dialquilo N-(C₁-C₆) lineal o ramificado y alquilo NH-CO-(C₁-C₆) lineal o ramificado, Rf representa un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, Rd representa hidrógeno o alquilo CO-(C₁-C₆) lineal o ramificado y Re representa hidrógeno, o Rc y Re forman un anillo de pirrolidina y Rd se define como anteriormente, y R₂ representa hidrógeno;

o R₁ representa un radical de fórmula



en la que Rⁿ₁ representa un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido por COOH, COORf, Rg o CORg, Rf se define como anteriormente, Rg representa un grupo morfolino, tiomorfolino o piperacino posiblemente sustituido por un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o Rg representa fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres miembros del grupo constituido por halógeno, CF₃, alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado y alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado o Rg representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 alquilos (C₁-C₆) lineales o ramificados y R₂ representa hidrógeno;

R₃ representa hidrógeno, -(CH₂)_m-NRR', -(CH₂)_m-OR, alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₆) o R₃ representa arilo (C₆-C₁₀) o aralquilo (C₇-C₁₂) o un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, todos estando posiblemente sustituidos por halógeno, CF₃, alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado y alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, m es 0, 1 ó 2 y R y R' se definen como anteriormente y R'₃ representa hidrógeno,

o R₃ y R'₃ representan alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o forman un espiroanillo (C₃-C₆);

R₄ y R'₄, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por de 1 a 3 halógenos, o R₄ representa un grupo alcocarbonilo (C₁-C₆) lineal o ramificado y R'₄ representa hidrógeno;

R₅ representa un metilo opcionalmente sustituido por de uno a tres halógenos;

R₆ representa hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un aralquilo (C₇-C₁₂);

R₇ representa hidrógeno, flúor, NO₂, CF₃ o CN;

en forma de mezclas de enantiómeros o de un único enantiómero,

así como sus sales de adición con ácidos minerales y orgánicos y sus sales con bases minerales u orgánicas.

Los compuestos de la invención tienen destacables propiedades antibacterianas que los hacen especialmente indicados para su uso como medicamentos en medicina tanto humana como veterinaria.

En general, en la fórmula (I) y de aquí en adelante:
 heterociclo de 5 ó 6 miembros quiere decir heterociclo aromático o no aromático y, por ejemplo, un anillo de pirrol, furano, tiofeno, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, imidazol, isoxazol, furazano, piridina, piracina o piridacina, estando los sustituyentes unidos, siempre que sea posible, en cualquier posición posible, incluyendo a un átomo de nitrógeno;

alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado quiere decir cualquier radical posible y, en concreto, metilo, etilo, propilo o isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo o isopentilo;

cicloalquilo (C₃-C₆) quiere decir cualquier radical posible, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado quiere decir cualquier radical posible y, en concreto, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi, butoxi, isobutoxi o tert-butoxi;

arilo (C₆-C₁₀) quiere decir fenilo o naftilo y, preferiblemente, fenilo;

aralquilo (C₇-C₁₂) quiere decir preferiblemente bencilo o fenetilo;

los arilos y aralquilos anteriores pueden estar sustituidos por un halógeno, CF₃, un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado y un alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado;

halógeno, en la fórmula (I) y anteriormente, quiere decir flúor, cloro, bromo o yodo y, preferiblemente, flúor o cloro;

Entre las sales ácidas de los productos de fórmula (I) se pueden citar, entre otras, las formadas con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico o fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, benzóico, maléico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxilíco, aspártico, ácidos alcanosulfónicos, tales como los ácidos metanosulfónico y etanosulfónico, ácidos arilsulfónicos, tales como los ácidos bencensulfónico y paratoluensulfónico.

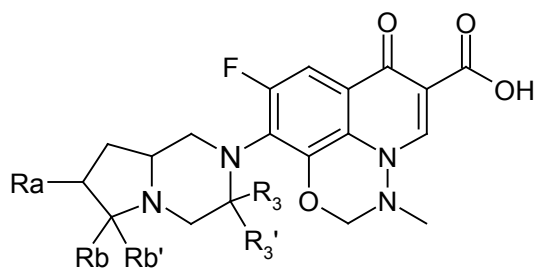
Entre las sales básicas de los productos de fórmula (I) se pueden citar, entre otras, las formadas con bases minerales, tales como, por ejemplo, hidróxido de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio o bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, etanolamina, piridina, piperidina, piperacina, picolina, dicitlohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina, N-metilglucamina.

Entre los compuestos preferidos de fórmula (I) según la invención se encuentran aquellos en los que R₄, R'₄ y R₆ representan hidrógeno, R₅ representa un metilo y R₇ representa flúor.

Un objeto preferido de la invención es los compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, en la que R₁ y R₂ forman un ciclo de carbono de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido como se definió anteriormente, estando R₃ y R'₃, R₄ y R'₄, R₅, R₆ y R₇ definidos como anteriormente, en forma de mezclas de enantiómeros o de un sólo enantiómero, así como sus sales de adición con ácidos minerales y orgánicos y sus sales con bases minerales u orgánicas.

Un objeto especialmente preferido de la invención es los compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, en la que R₁ y R₂ forman un ciclo de carbono de 5 miembros opcionalmente sustituido como se definió anteriormente, estando R₃ y R'₃, R₄ y R'₄, R₅, R₆ y R₇ definidos como anteriormente, en forma de mezclas de enantiómeros o de un sólo enantiómero, así como sus sales de adición con ácidos minerales y orgánicos y sus sales con bases minerales u orgánicas.

Dentro de estos compuestos preferidos, se pueden mencionar especialmente los que tienen la siguiente fórmula (I₁)



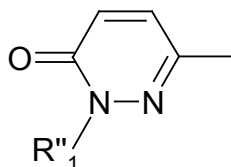
(I₁)

en la que Ra, Rb y R'b, R₃ y R'₃ se definen como anteriormente.

5 Otro objeto preferido de la invención son los compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, en la que R₁ representa un radical CO-R'₁, en el que R'₁ representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 alquilos (C₁-C₆) lineales o ramificados, y R₂ representa hidrógeno,

10 en forma de mezclas de enantiómeros o de un solo enantiómero, así como sus sales de adición con ácidos minerales y orgánicos y sus sales con bases minerales u orgánicas.

Otro objeto preferido de la invención son los compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, en la que R₁ representa un radical de fórmula:



20 en la que R''₁ representa un radical alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido por COOH, COORf, Rg o CORg, Rf representa un alquilo (C₁-C₆) lineal o sustituido, Rg representa un grupo morfolino, tiomorfolino o piperacino posiblemente sustituido por un radical alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, o Rg representa un fenilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 miembros del grupo constituido por halógeno, CF₃, alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado y alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, o Rg representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 alquilos (C₁-C₆) lineales o ramificados, y R₂ representa hidrógeno,

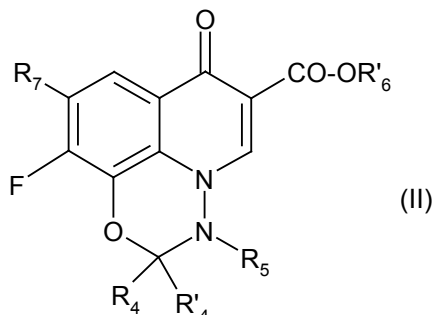
30 en forma de mezclas de enantiómeros o de un solo enantiómero, así como sus sales de adición con ácidos minerales y orgánicos y sus sales con bases minerales u orgánicas.

Entre los compuestos de la invención, se pueden citar los compuestos descritos en la parte experimental, en concreto aquellos cuyos nombres se exponen a continuación:

35 ácido 8-fluoro-3-metil-9-(octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-il)-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-9-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il)-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 40 ácido 8-fluoro-9-(S)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-9-(R)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-3-metil-9-[4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperacin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 45 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[4-(2,3-dihidro-tiazol-4-carbonil)-piperacin-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-3-metil-9-[4-(4-metil-tiazol-5-carbonil)-piperacin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperacin-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 50 ácido 8-fluoro-9-[4-(furan-2-carbonil)-piperacin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-3-metil-9-[4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridacin-3-il]-piperacin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 55 ácido 8-fluoro-9-[4-[1-(3-metoxi-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridacin-3-il]-piperacin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-

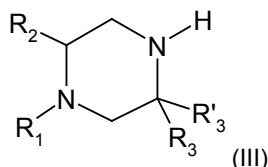
oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
así como sus sales.

5 Los compuestos de la invención se pueden preparar por un método caracterizado porque un compuesto de fórmula (II):



en la que R_4 , R'_4 , R_5 y R_7 son como se definieron anteriormente y R'_6 tiene los valores definidos anteriormente o representa otro grupo que protege la función carboxílica, es tratado con un compuesto de fórmula (III):

10



15 en la que R_1 , R_2 , R_3 y R'_3 son como se definieron anteriormente, en presencia de una base; a continuación, si es adecuado, se eliminan los grupos protectores presentes y, si se desea, se esterifica el grupo carboxi mediante la acción de un alcohol, y el compuesto de fórmula (I) se salifica.

El procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en una cámara cerrada, en disolución en piridina y a la temperatura de reflujo de ésta última.

20 La base usada es preferiblemente una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina o también DBU.

25 Cuando R'_6 representa un grupo protector, puede ser, en concreto, un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6) o un arilalquilo (C_7-C_{14}). Después de la eliminación final del grupo protector R'_6 , el ácido obtenido, si se desea, se puede volver a esterificar para formar un compuesto en el que R_6 es diferente de hidrógeno.

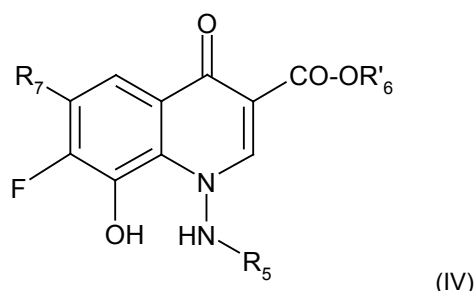
30 Puede ser necesaria la protección del nitrógeno heterocíclico y de las aminas y esto se lleva a cabo, en concreto, según las circunstancias, en forma de derivados de bencilo o tritilo, en forma de carbamatos, en concreto alilo, bencilo, fenilo o tertbutilo, o también en forma de derivados de sililo, tales como derivados dimetílicos, trimetílicos, trifenil tertbutílicos o también difenil tertbutílicos de sililo.

Las desprotección se lleva a cabo, según la naturaleza del grupo protector, con sodio o litio en amoniaco líquido, mediante hidrogenolisis o usando complejos solubles de paladio, mediante la acción de un ácido o mediante la acción de fluoruro de tetrabutilamonio o bases fuertes tales como hidruro de sodio o tert-butilato de potasio.

35 Estas reacciones son muy conocidas para alguien experto en la materia y están bien descritas, por ejemplo, por T. W. Green, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York. Se proporcionan ilustraciones posteriormente, en la parte experimental.

40 Los compuestos de fórmula (II) son generalmente conocidos y se pueden preparar según los métodos descritos en la patente estadounidense 4.801.584.

45 El compuesto de fórmula (II), en la que R_4 y/o R'_4 representa/n un radical alquilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 halógenos, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (II) en la que R_4 y R'_4 representan un hidrógeno, que se trata en caliente con una base acuosa alcalina y se neutraliza después para obtener el compuesto de fórmula (IV):



en la que R₅, R'₆ y R₇ se definen como se definió anteriormente, que se trata en dioxano a la temperatura del punto de ebullición con un compuesto de fórmula (V)



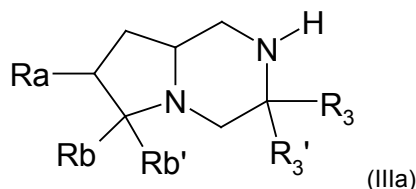
en la que R₄ y R'₄ son como se definió anteriormente.

10 El compuesto de fórmula (II), en el que R₅ representa un radical metilo sustituido por de 1 a 3 halógenos, se puede preparar según un método tal como el descrito en la patente estadounidense 4.801.584.

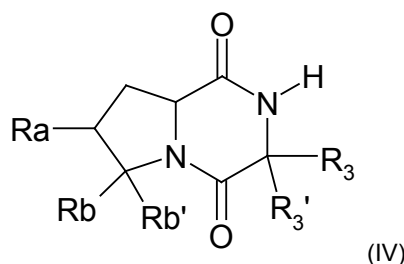
15 Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar mediante métodos conocidos por un químico experto y, por ejemplo, mediante los descritos en los documentos siguientes: *Helv. Chem. Acta*, 1951, 12, 34, 1544-1575; *J. Med. Chem* 2004, 47, 25, 6218-6229; *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 16, 20, 5462-5467; *Tetrahedron* 1992, 48, 23, 4985-4998; *Tetrahedron Asymmetry* 1993, 4, 11, 2389-2398; *Tetrahedron Asymmetry* 1996, 7, 9, 2739-2742; *Tetrahedron Assymetry* 1993, 7, 7, 1999-2006; *Bioorg. Med. Chem. Letters* 2004, 12, 1, 71-86; WO2006/27694; US6284757; WO2006/72831; WO2007/28654; USP 5,354,747; USP 5,576,314.

20 Las preparaciones de los compuestos de fórmula (III) también se proporcionan posteriormente en la parte experimental.

Típicamente, los siguientes compuestos de fórmula (IIIa):

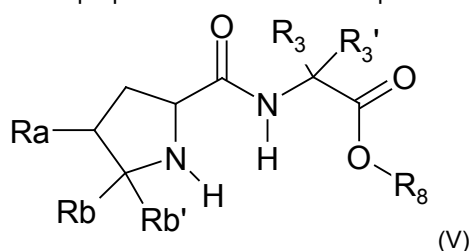


25 en la que R₃, R'₃, Ra, Rb y Rb' se definen como anteriormente, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (IV):



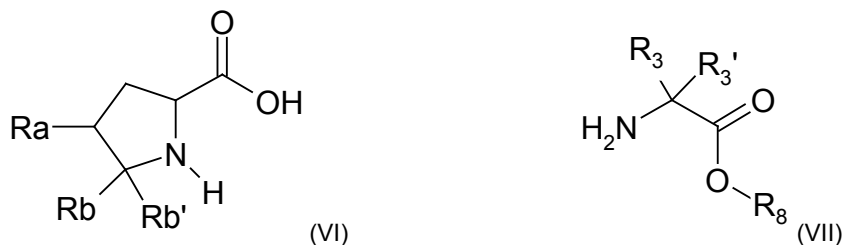
30 que se trata con un reductor fuerte, preferentemente LiAlH₄, en un disolvente etéreo tal como dietileter o tetrahidrofurano, a la temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar calentando un compuesto de fórmula (V):



en el que R_8 representa un grupo alquilo (C1-C-6) o arilalquilo (C7-C14), en un disolvente apropiado, preferentemente un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol.

- 5 Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar acoplado la prolina sustituida adecuada de fórmula (VI), en la que R_a , R_b y R_b' se definen como anteriormente, con el correspondiente aminoéster de fórmula (VII), en la que R_3 , R_3' y R_8 se definen como anteriormente.



- 10 Las condiciones para la reacción de acoplamiento son las conocidas en la técnica y se pueden emplear asociaciones convencionales de reactivos de acoplamiento usados en química peptídica, tales como HOBt, EDCI, en presencia de una base tal como diisopropiletilamina o trietilamina y en un disolvente tal como dimetilformamida.

- 15 Los compuestos de fórmula (III)/(IIIa), en las que R_1 y R_2 forman un ciclo de carbono de 5 ó 6 miembros, son conocidos y se describen, por ejemplo, en los documentos USP 5.354.257 o 5.576.314 y/o están comercialmente disponibles.

- 20 Como se expuso anteriormente, los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de enantiómeros o mezclas de enantiómeros básicamente en la posición 9 del anillo. Los compuestos de fórmula (I) se obtienen sin racemización y, como resultado, se pueden obtener enantiómeros usando el enantiómero correspondiente del compuesto de fórmula (III) y/o (IV).

- 25 Los compuestos según la invención y, más concretamente, aquellos en los que R_1 y R_2 forman un ciclo de carbono de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, tienen destacables propiedades antibacterianas y estas propiedades se manifiestan sobre un amplio espectro de bacterias gram (-), pero también sobre un amplio espectro de gram (+).

- 30 Esta actividad antibacteriana equilibrada los distingue de compuestos de la técnica anterior, por ejemplo, marbofloxacina o también ofloxacina, y esto significa que están especialmente indicados para su uso como medicamentos en medicina humana, pero también en medicina veterinaria, para las cuales hay necesidad de compuestos que sean especialmente activos respecto a estas bacterias.

- 35 Por tanto, los compuestos anteriores son activos en especial sobre las bacterias gram (+) tales como el *Streptococcus uberis* o el *Staphylococcus aureus*, pero también como el *Mycoplasma bovis* o *bovirhinis*, el *Clostridium perfringens* o el *Enterococcus faecalis*, siendo también destacablemente activos sobre bacterias gram (-) tales como el *Mannheimia haemolytica*, el *Bordetella bronchiseptica*, el *Escherichia coli* o el *Pseudomonas aeruginosa*.

- 40 Estas propiedades hacen que tales compuestos, así como sus sales con ácidos y bases farmacéuticamente aceptables, sean adecuados para su uso como medicamentos para el tratamiento de afecciones causadas por microbios sensibles y, en concreto, los que implican estafilococos, tales como septicemia por estafilococo, infección maligna por estafilococo en la cara o piel, pioderma, llagas infectadas o que supuran, carbunco, flemón, erisipela, infecciones primarias o post-gripales por estafilococo, bronconeumonía y supuraciones pulmonares.

- 45 Los compuestos se pueden usar también como medicamentos para el tratamiento de la colibacilosis e infecciones asociadas, para infecciones por *próteo*, *klebsiela*, *pseudomonas* o también *salmonela* y otras afecciones causadas por bacterias gram (-).

- 50 Un objeto adicional de la presente invención es, por tanto, el uso como medicamentos y, en concreto, como medicamentos antibióticos, de los compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, así como de sus sales con ácidos y bases farmacéuticamente aceptables.

- Más concretamente, un tema de la invención es el uso, como medicamentos, de los compuestos preferidos de fórmula (I) definidos anteriormente, en concreto incluyendo los compuestos de fórmula (I₁) definidos anteriormente y los compuestos enumerados a continuación:

- 55 ácido 8-fluoro-3-metil-9-(octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-il)-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-9-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il)-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

- ácido 8-fluoro-9-(S)-hexahidro-pirrolol[1,2-a]piracin-2-il-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-9-(R)-hexahidro-pirrolol[1,2-a]piracin-2-il-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 5 ácido 8-fluoro-3-metil-9-[4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperacin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[4-(2,3-dihidro-tiazol-4-carbonil)-piperacin-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 10 ácido 8-fluoro-3-metil-9-[4-(4-metil-tiazol-5-carbonil)-piperacin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperacin-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-9-[4-(furan-2-carbonil)-piperacin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 15 ácido 8-fluoro-3-metil-9-[4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridacin-3-il]-piperacin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 ácido 8-fluoro-9-[4-[1-(3-metoxi-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridacin-3-il]-piperacin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,
 20 así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un tema de la invención es también las composiciones farmacéuticas que contengan, como ingrediente activo, al menos uno de los medicamentos según la invención como se definieron anteriormente.

Estas composiciones se pueden administrar por vía oral, rectal, parental, en concreto vía intramuscular, por vía respiratoria o por vía local en aplicaciones tópicas a la piel y membranas mucosas.

Las composiciones según la invención pueden ser sólidas o líquidas y pueden estar presentes en formas farmacéuticas comúnmente usadas en medicina humana, tal como, por ejemplo, comprimidos sin recubrir o recubiertos de azúcar, cápsulas de gelatina, gránulos, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles; se preparan según los métodos tradicionales. El/los ingrediente/s activo/s se puede/n incorporar a los mismos, usando excipientes tradicionalmente usados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, aceite de coco, vehículos acuosos o no acuosos, sustancias grasas de origen animal o vegetal, derivados de la parafina, glicoles, agentes humectantes diversos, dispersantes o emulsificantes, conservantes.

Estas composiciones pueden, en concreto, estar presentes en forma de polvo previsto para ser disuelto de forma extemporánea en un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril no pirógena.

La dosis administrada varía según la afección tratada, el paciente en cuestión, la vía de administración y el producto previsto. Puede comprender, por ejemplo, de entre 0,25 g y 10 g al día, por vía oral en humanos, con el producto descrito en el ejemplo 1, o también comprender de entre 0,25 g y 10 g al día por vía intramuscular o intravenosa.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

En los siguientes ejemplos y, si es aplicable, en la descripción anterior, las abreviaturas de los nombres químicos tienen los siguientes significados:

- EDCl: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida,
 HOBt: 1-hidroxibenzotriazol,
 DBU: 1,8-diaza-biciclo-[5.4.0]-undec-7-eno,
 50 TNOC: ácido 8,9-difluoro-3-metil-6-oxo-2,3,3a,6-tetrahidronafto-[1,8-de][1.3]oxazina-5-carboxílico,
 ACN: acetonitrilo,
 THF: tetrahidrofurano,
 DMF: dimetilformamida,
 LiHMDS: litio-hexametildisililacida,
 55 DMAP: dimetilaminopiridina,
 DEAD: azadicarboxilato de dietilo,
 PPh₃: trifenilfosfina,
 TFA: ácido trifluoroacético,
 Boc: tert-butoxicarbonilo,
 60 CBz: benciloxycarbonilo,
 EM: espectro de masas,
 ESI⁺: ionización por electrospray de iones positivos.
 RMN: Los espectros se determinaron en espectrómetros de tipo 300 ó 400 MHz, siendo registrados los espectros de protones y carbono a 300 y 75 MHz o a 400 y 100 MHz, en disolución de CDCl₃, o de DMSO-d₆ o de MeOH-d₄. Los valores registrados se expresan en δ (ppm) y representan los valores s, d, t, quad, dd y m. La constante J_{AB} se expresa en Hz.

A menos que se indique lo contrario, las reacciones se llevan a cabo en gas seco inerte y a temperatura ambiente.

5 El "método general A" (acoplamiento) consiste en hacer reaccionar el producto "TNOc" (1,0 equivalente) y el derivado aminado en suspensión en piridina (0,2 M) en una cámara cerrada durante toda la noche a 120°C con agitación. El disolvente se evapora y se añade tolueno y/o metanol. Tras concentración hasta sequedad, el producto crudo se tritura en metanol, se separa y, a continuación, se seca.

10 El "método general B" (desprotección de Boc) consiste en añadir un gran exceso de TFA a una disolución de diclorometano a 0°C de derivado amino protegido (N-Boc). La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y va seguida de cromatografía sobre sílice. La disolución se concentra hasta sequedad y se añade tolueno y/o metanol, seguido de evaporación. El producto crudo se obtiene en forma de un trifluoroacetato.

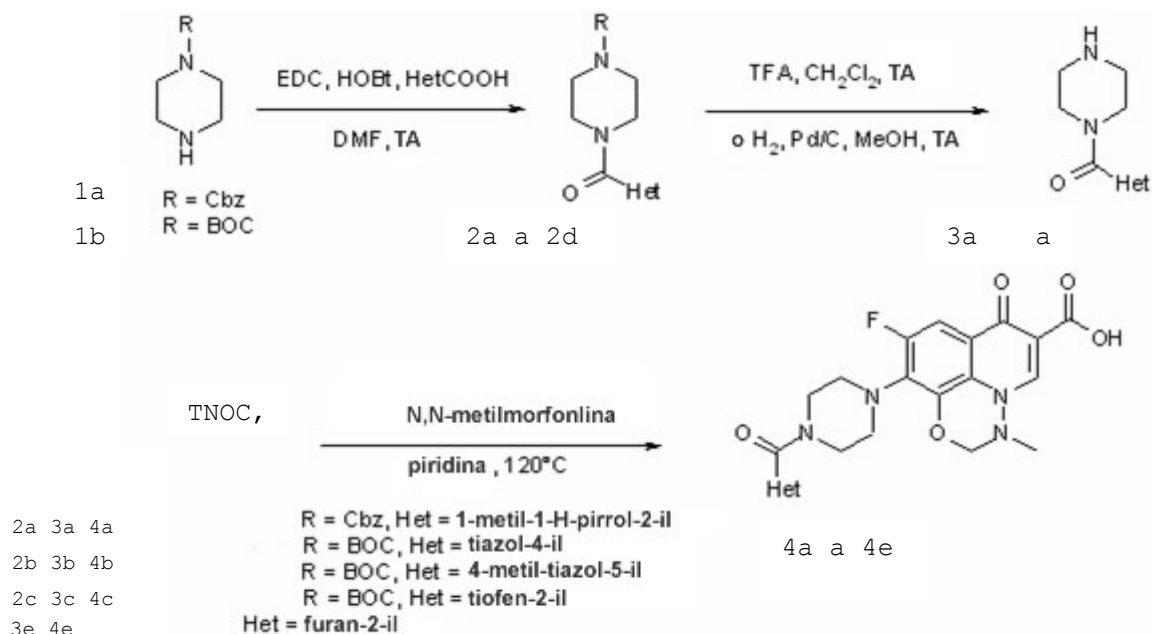
15 El "método general C" (acoplamiento peptídico) consiste en añadir de 1,2 a 2,0 equivalentes de EDCI y de 1,2 a 2,0 equivalentes de HOBT o DMAP y de 1,2 a 2,0 equivalentes de ácido heteroaril carboxílico, a 0°C, a una disolución en DMF de 0,2 a 0,6 M del derivado protegido de amino(piridina) N-Boc o N-CBz. La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante de 16 a 18 horas, se diluye entonces con etilacetato y se lava con agua. La disolución se seca y se concentra hasta sequedad a baja presión y después se purifica el residuo por cromatografía sobre sílice eluyéndolo con la mezcla de ciclohexano-etilacetato.

20 El "método general D" (reacción de acoplamiento) consiste en mezclar ácido 8,9-difluoro-3-metil-6-oxo-2,3,3a,6-tetrahidronafto[1,8-de][1,3]oxacina-5-carboxílico "TNOc" (1,0 eq.) y un derivado de la piperacina (2,0 eq) y añadir 1-metil-2-pirrolidinona, N,O-bis(trimetilsilil) acetamida (1,0 eq.) y N-metilmorfolina (de 2,2 a 3,6 eq). La mezcla se sometió a microondas durante de una hora y media a una hora a 120°C o se calentó a 95°C durante de 6 a 8 horas.

25 La reacción se enfrió hasta 0°C, se añadió agua y el precipitado se filtró y se lavó con agua. El sólido se trituró con metanol o etanol.

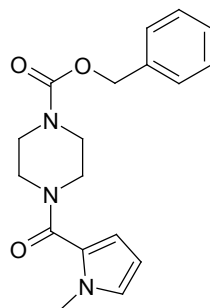
30 El "método general E" (hidrogenación) consiste en añadir Pd/C a una disolución del derivado de piperacina en una mezcla de diclorometano/metanol (de 0/41 a 1/1). La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación a presión atmosférica y temperatura ambiente o a 30°C durante de 1 a 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y se evaporó a baja presión.

Esquema general para los ejemplos I a V:



5 **Ejemplo I: Preparación de ácido 8-fluoro-3-metil-9-[4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-piperacin-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (4a)**

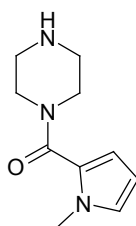
Etapa A: Preparación de 2a



10 Según el procedimiento general C, **2a** se obtuvo con **1a** (0,25 mL, 5,18 mmol, 1,0 eq.), EDC (324 mg, 10,36 mmol, 2,0 eq.), DMAP (317 mg, 10,36 mmol, 2,0 eq.) y ácido N-metilpirrol-2-carboxílico (329 mg, 10,36 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se lavó primero con una disolución saturada de cloruro de amonio, después con HCl 1N y, finalmente, con una disolución saturada de carbonato de sodio. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con ciclohexano - etilacetato (de 8:2 a 1:1) para proporcionar **2a** (420 mg, 98%) como un aceite incoloro.

15 EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 328,12 [C₁₈H₂₁N₃O₃+H]⁺ (m/z)

20 Etapa B: Preparación de 3^a



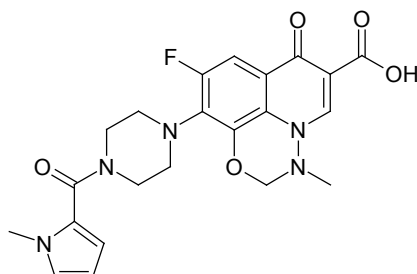
25 Según el procedimiento general E, **2a** (2,0 g, 6,11 mmol, 1,0 eq) se desprotegió en metanol (20 mL) con paladio sobre carbono activado 10% (250 mg). La mezcla se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y 1 atmósfera durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se purificó por

cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano - NH₃ 7N en metanol (gradiente del 5% al 20% de metanol). El compuesto del título se obtuvo como una goma incolora (1,1 g, 93%).

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 194,09 [C₁₀H₁₅N₃O+H]⁺ (m/z)

5

Etapa C: Preparación de **4^a**

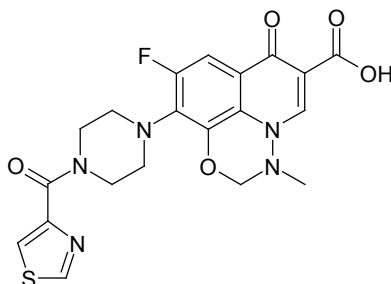


10 Según el procedimiento general A, se acopló TNOC (535 mg, 1,89 mmol, 1,0 eq.) con **3a** (1,1 g, 5,21 mmol, 3,0 eq.) y 1 mL de N-metilmorfolina. El residuo se trituró varias veces con metanol caliente para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (321 mg, 37%).
HPLC (gradiente 5%-80% de ACN en H₂O): > 99%

15 EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 456,1 [C₂₂H₂₂FN₅O₅+H]⁺ (m/z)
Tf = 252°C dec.

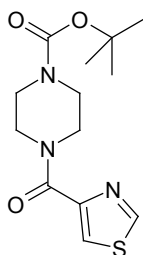
Ejemplo II: Preparación de ácido 9-[4-(2,3-dihidro-tiazol-4-carbonil)-piperacin-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (4b)

20

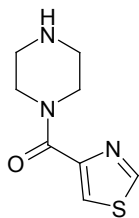


Etapa A: Preparación de **2b**

25

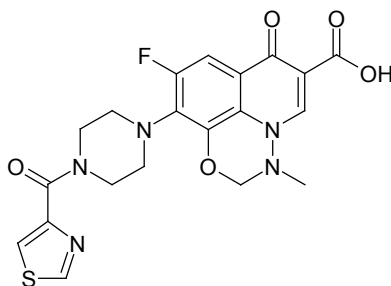


30 Según el procedimiento general C, **2b** se obtuvo con **1b** (1,2 g, 6,45 mmol, 1,0 eq.), EDC (1,5 g, 7,25 mmol, 1,2 eq.), HOBT (1,1 g, 7,25 mmol, 1,2 eq.) y ácido 4-tiazolcarboxílico (1,0 g, 7,25 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se lavó primero con una disolución saturada de cloruro de amonio, con HCl 1N, con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y, finalmente, con agua. El residuo **2b** (1,8 g, 94%) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: Preparación de **3b**

5 Según el procedimiento general B, **2b** (1,8 g, 6,05 mmol, 1,0 eq.) se desprotegió; el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – 5% NH₃ 7N en metanol para proporcionar **3b** (1,16 g, 97%).

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 198,12 [C₈H₁₁N₃OS+H]⁺ (m/z)

10 Etapa C: Preparación de **4b**

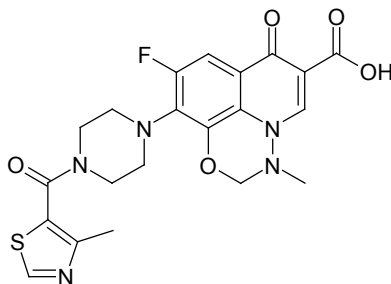
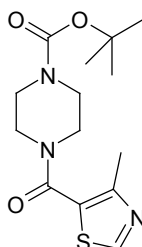
15 Según el procedimiento general A, se acopló TNOC (524 mg, 1,86 mmol, 1,0 eq.) con **3b** (1,1 g, 5,60 mmol, 3,0 eq.) y N-metilmorfolina (0,41 mL, 3,23 mmol, 2,0 eq.). El residuo se trituro primero con agua y después con metanol caliente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (450 mg, 53%).

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

20 EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 460,1 [C₂₀H₁₈FN₅O₅+H]⁺ (m/z)

Tf = 311°C dec.

25 **Ejemplo III: Preparación de ácido 8-fluoro-3-metil-9-[4-(4-metil-tiazol-5-carbonil)-piperacín-1-il]-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (4c)**

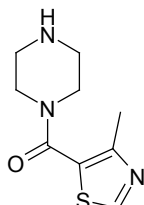
30 Etapa A: Preparación de **2c**

Según el procedimiento general C, **2c** se obtuvo con **1b** (1,3 g, 6,98 mmol, 1,0 eq.), EDC (1,6 g, 8,37 mmol, 1,2 eq.), HOBT (1,1 g, 8,37 mmol, 1,2 eq.) y ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico (1,0 g, 6,78 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se lavó en agua; el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – metanol (gradiente del 2.5% al 5% de metanol) para proporcionar **2c** (1,6 g, 24%).

5

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 312,09 [C₁₄H₂₁N₃O₃S+H]⁺ (m/z)

Etapa B: Preparación de **3c**



10

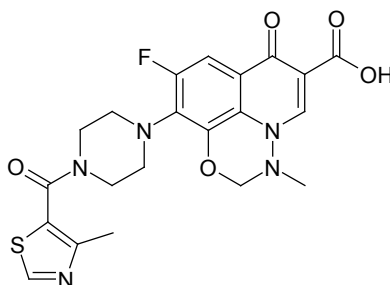
Según el procedimiento general B, **2c** (1,6 g, 5,14 mmol, 1,0 eq.) se desprotegió; el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – 10% de metanol, después en diclorometano - NH₃ 7N en metanol (gradiente del 10% al 20% de NH₃ 7N en metanol) para proporcionar **3c** como una cera blanca (1,0 g, 92%).

15

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 212,12 [C₉H₁₃N₃OS+H]⁺ (m/z)

Etapa C: Preparación de **4c**

20



Según el procedimiento general A, se acopló TNOC (600 mg, 2,12 mmol, 1,0 eq.) con **3c** (1,0 g, 4,25 mmol, 2,2 eq.) y 1 mL de N-metilmorfolina. El residuo se trituroó con metanol caliente para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (302 mg, 27%).

25

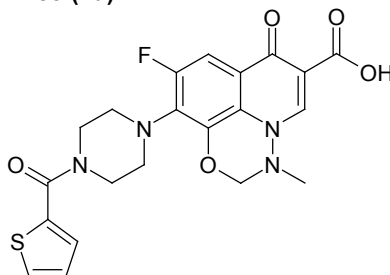
HPLC (gradiente 5%-80% de ACN en H₂O): > 99%

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 425,0 [C₂₁H₂₀FN₅O₅S+H]⁺ (m/z)

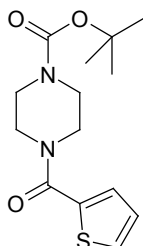
30

Tf = 285°C dec.

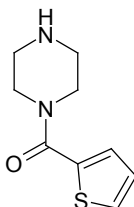
Ejemplo IV: Preparación de ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperacin-1-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (4d)



35

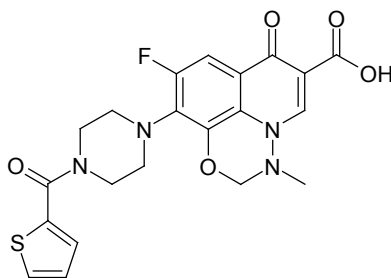
Etapa A: Preparación de **2d**

5 Según el procedimiento general C, **2d** se obtuvo con **1b** (1,0 g, 5,35 mmol, 1,0 eq.), EDC (1,59 g, 8,03 mmol, 1,5 eq.), HOBt (1,09 g, 8,03 mmol, 1,5 eq.) y ácido 2-tienocarbóxico (1,03 g, 8,03 g, 1,5 eq.). La mezcla se lavó primero en una disolución saturada de cloruro de amonio, con HCl 1N, con una disolución saturada de bicarbonato sódico y, finalmente, con agua; el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – metanol (gradiente del 0% al 5% de metanol) para proporcionar **2d** (1,5 g, 95%).

10 Etapa B: Preparación de **3d**

15 Según el procedimiento general B, **2d** (1,5 g, 5,06 mmol, 1,0 eq.) se desprotegió; el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – 5% NH₃ 7N en metanol para proporcionar **3d** (1,1 g, cuantitativo).

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 197,2 [C₉H₁₂N₂OS+H]⁺ (m/z)

20 Etapa C: Preparación de **4d**

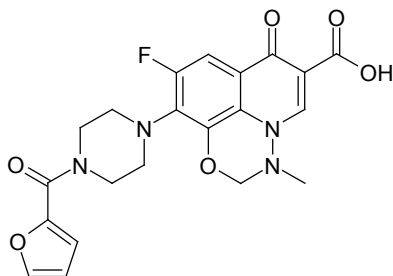
25 Según el procedimiento general A, se acopló TNOC (524 mg, 1,86 mmol, 1,0 eq.) con **3d** (1,1 g, 5,60 mmol, 3,0 eq.) y N-metilmorfolina (0,41 mL, 3,23 mmol, 2,0 eq.). El residuo se trituroó primero con agua y después con metanol caliente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (450 mg, 53%).

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

30 EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 459,1 [C₂₁H₁₉FN₄O₅S+H]⁺ (m/z)

Tf = 249°C dec.

Ejemplo V: Preparación de ácido 8-fluoro-9-[4-(furan-2-carbonil)-piperacin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (4e)



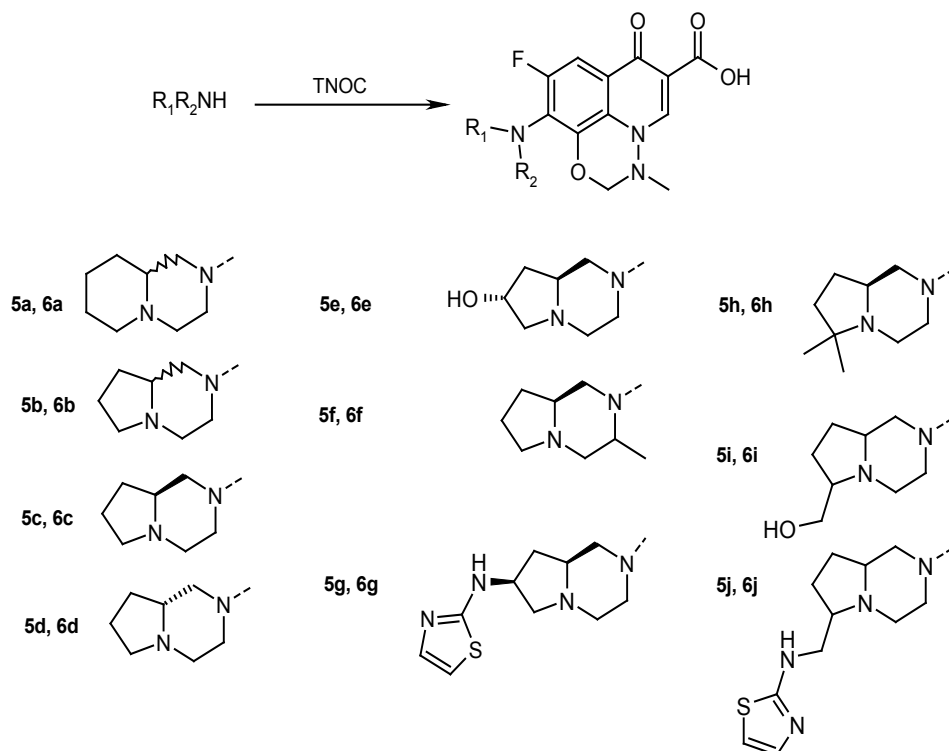
5 Según el procedimiento general A, se acopló TNOC (200 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq.) con **3e** (639 mg, 3,55 mmol, 5,0 eq.). El residuo se trituró con metanol caliente para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (136 mg, 43%).

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

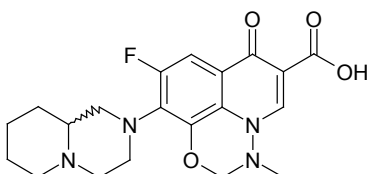
EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 443,0 [C₂₁H₁₉FN₄O₆+H]⁺ (m/z)

Tf = 261°C

15 **Esquema general para los ejemplos VI a XII:**



20 **Ejemplo VI: Preparación de ácido 8-fluoro-3-metil-9-(octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-il)-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (6a)**



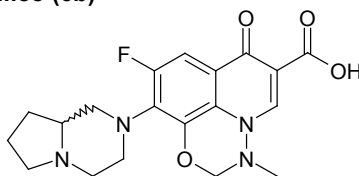
Según el procedimiento general A, se acopló TNOC (599 mg, 2,12 mmol, 1,0 eq.) con **5a** {documento USP 5.354.747 de Hansen y col.} (1,5 g, 8,49 mmol, 4,0 eq.) en 10 mL de piridina y trietilamina (2,95 mL, 21,2 mmol, 10,0 eq.). La reacción se evaporó a baja presión, el residuo se trituró con agua, se filtró y el sólido se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (325 mg, 24%).

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

EM (ESI⁺) (+ 0,1% HCOOH): 403,3 [C₂₀H₂₃FN₄O₄+H]⁺ (m/z)

Tf = 260-261°C, dec.

Ejemplo VII: Preparación de ácido 8-fluoro-9-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il)-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (6b)



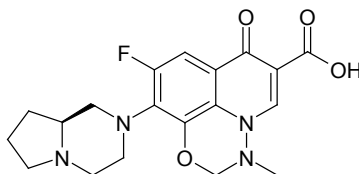
Según el procedimiento general A, se acopló TNOC (559 mg, 1,98 mmol, 1,0 eq.) con **5b** (octahidro-pirrolo[1,2-a]piracina, disponible comercialmente) (1,0 g, 7,92 mmol, 4,0 eq.) en 10 mL de piridina y N-metilmorfolina (0,435 mL, 3,96 mmol, 2,0 eq.). La reacción se evaporó a baja presión, el residuo se trituró con metanol y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (480 mg, 62%).

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

EM (ESI⁺) (+ 0,1% HCOOH): 389,23 [C₁₉H₂₁FN₄O₄+H]⁺ (m/z)

Tf = 215°C, dec.

Ejemplo VIII: Preparación de ácido 8-fluoro-9-(S)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (6c)



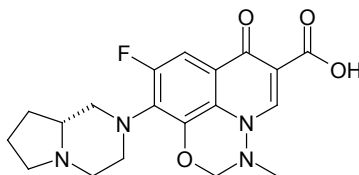
Según el procedimiento general A, se acopló TNOC (161 mg, 2,31 mmol, 1,0 eq.) con **5c** como una sal clorhídrica {documento USP 5.576.314 de Power y col.} (1,5 g, 7,57 mmol, 3,3 eq.) en 10 mL de piridina y trietilamina (3,22 mL, 23,1 mmol, 10,0 eq.). La reacción se evaporó a baja presión, el residuo se trituró con agua, metanol, diclorometano y, finalmente, con metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (213 mg, 24%).

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

EM (ESI⁺) (+ 0,1% HCOOH): 389,3 [C₁₉H₂₁FN₄O₄+H]⁺ (m/z)

Tf = 267°C, dec.

Ejemplo IX: Preparación de ácido 8-fluoro-9-(R)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (6d)



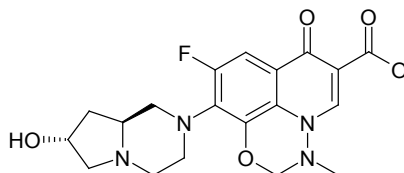
Según el procedimiento general A, se acopló TNOC (161 mg, 2,31 mmol, 1,0 eq.) con **5d** como una sal clorhídrica {documento USP 5.576.314 de Power y col.} (1,5 g, 7,57 mmol, 3,3 eq.) en 10 mL de piridina y trietilamina (3,22 mL, 23,1 mmol, 10,0 eq.). La reacción se evaporó a baja presión; el residuo se trituró con agua, metanol, diclorometano y, finalmente, con metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (280 mg, 31%).

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

EM (ESI⁺) (+ 0,1% HCOOH): 389,2 [C₁₉H₂₁FN₄O₄+H]⁺ (m/z)

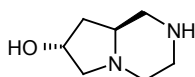
5 Tf = 263°C, dec.

Ejemplo X: 8-Fluoro-9-((7R, 8aS)-7-hidroxi-hexahidro-pirrolol[1,2-a]piracin-2-il)-5-hidroximetil-3-metil-2,3-dihidro-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-6-ona (6e)



10

Etapa A: Preparación de 5e



15 Siguiendo el procedimiento descrito por Power y col., el compuesto 5e se obtuvo a partir de 1-tert-butil éster del ácido (2S, 4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico en vez de a partir de 1-tert-butil éster del ácido (2S) -pirrolidina-1,2-dicarboxílico para las etapas con un rendimiento global del 39%.

Etapa B: preparación de 6e

20 Se acopló TNOC (110 mg, 0,39 mmol, 1,0 eq.) con 5e (165 mg, 1,16 mmol, 3,0 eq.) en presencia de DABCO (100 mg, 0,89 mmol, 2,3 eq.) y en 1 mL de piridina y 2 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 8 horas y, a continuación, el precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo y dietileter para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (90mg, 57%).

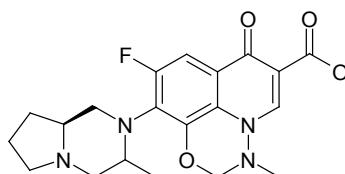
25

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

EM (ESI⁺) (+ 0,1% HCOOH): 405,2 [C₁₉H₂₁FN₄O₅+H]⁺ (m/z)

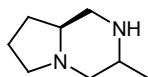
30 Tf = 270°C- 272°C

Ejemplo XI: Ácido 8-fluoro-3-metil-9-((S)-3-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-a]piracin-2-il)-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (6f)



35

Etapa A: preparación de 5f



40 Siguiendo el procedimiento descrito por Power y col. el compuesto 5f se obtuvo a partir de DL-alanina metil éster hidrocloreuro en vez de glicina metil éster hidrocloreuro para las etapas con un rendimiento global del 3%.

Etapa B: preparación de 6f

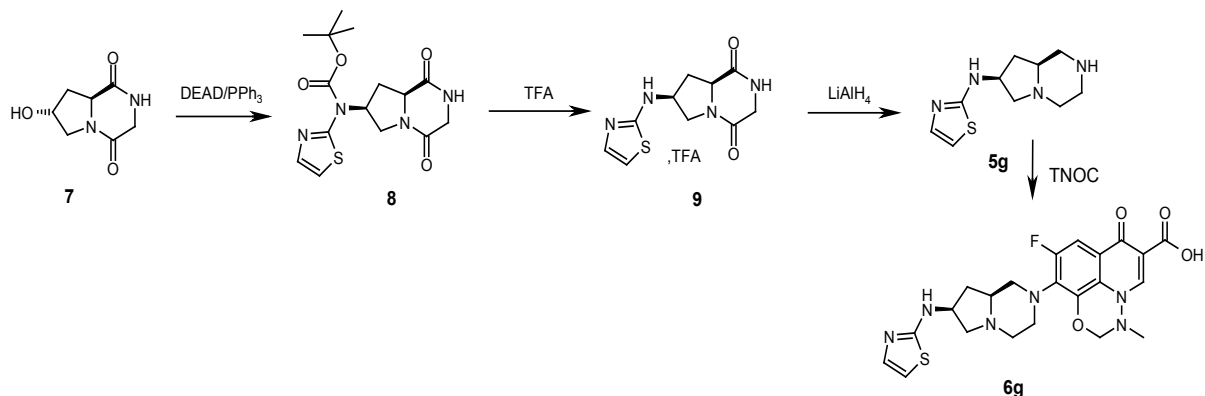
45 Según el procedimiento general A, se acopló TNOC (200 mg, 0,71 mmol, 1,0 eq.) con 5f (325 mg, 2,32 mmol, 3,3 eq.) en 3 mL de piridina y N-metilmorfolina (0,16 mL, 1,45 mmol, 2,0 eq.). La reacción se evaporó a baja presión. El residuo se purificó en Sephadex LH-20 y después por cromatografía de capa fina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (22 mg, 7%).

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

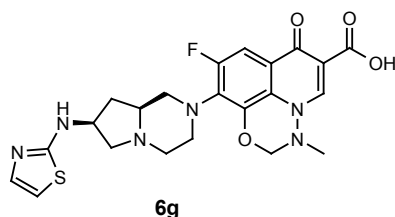
EM (ESI⁺) (+ 0,1% HCOOH): 389,2 [C₂₀H₂₃FN₄O₄+H]⁺ (m/z)

5 Tf = 185°C-187°C

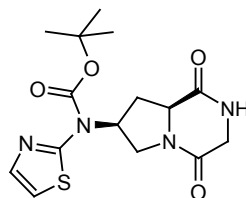
Esquema general para el ejemplo XII:



10 **Ejemplo XII: ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[(7S-8aS)-7-(tiazol-2-ilamino)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (6g)**

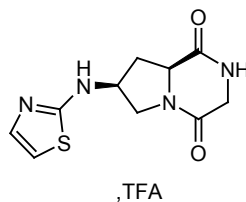


Etapa A: preparación de **8**



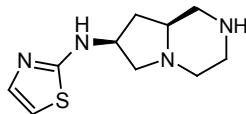
15 Se añadió sucesivamente PPh₃ (1,3 g, 4,96 mmol, 1,5 eq.), DEAD (2,2 mL, 4,80 mmol, 1,5 eq.) y Boc-aminotiazol (640 mg, 3,20 mmol, 1,0 eq.) a una suspensión del compuesto **7** (obtenido como un producto intermedio durante la síntesis de **5e**) (810 mg, 4,76 mmol, 1,5 eq.) en THF (15 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a baja presión y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – metanol (de 100:0 a 95:5) para proporcionar **8** (990 mg, 88%) como una espuma beige.

25 Etapa B: preparación de **9**



30 Según el procedimiento general B, **8** (970 mg, 2,75 mmol, 1,0 eq.) se desprotegió; la reacción se concentró a baja presión y se co-evaporó con metanol para proporcionar **9** (1,1 g, cuantitativo) como una espuma beige.

Etapa C: preparación de **5g**



- 5 Se añadió gota a gota una disolución del compuesto **9** (500 mg, 1,36 mmol, 1,0 eq.) en THF (3 mL) a una suspensión de LiAlH₄ (200 mg, 5,27 mmol, 4,0 eq.) en THF (2mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 hora y media. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió H₂O (0,2 mL), NaOH 5N (0,2 mL) y H₂O (0,1 mL). La mezcla resultante se filtró, el precipitado se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró a baja presión para proporcionar **5g** (270 mg, 88%) como un aceite beige.

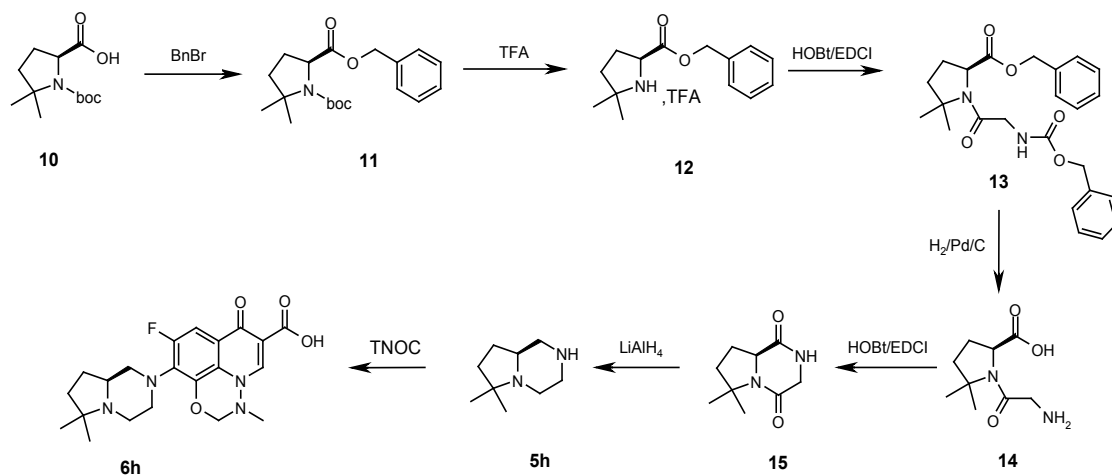
Etapa D: preparación de **6g**

Se acopló TNOC (110 mg, 0,39 mmol, 1,0 eq.) con **5g** (260 mg, 1,16 mmol, 3,0 eq.) en presencia de DABCO (90 mg, 0,80 mmol, 2,0 eq.) y en 0,5 mL de piridina y 1 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 6 horas y, a continuación, la mezcla se concentró a baja presión y se co-evaporó con metanol. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano-metanol (de 1:0 a 9:1) para proporcionar **6g** (50 mg, 26%) como un sólido amarillo.
HPLC (gradiente del 5% al 95% de ACN en H₂O): >90%

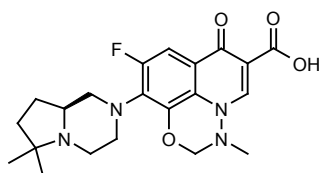
EM (ESI⁺) (+ 0,1% HCOOH) : 487,3 [C₂₂H₂₃FN₆O₄S+H]⁺ (m/z)

Tf = 234°C- 236°C

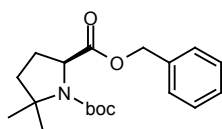
Esquema general para el ejemplo XIII:



Ejemplo XIII: ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-((S)-6,6-dimetil-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il)-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (6h)

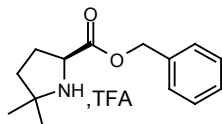


Etapa A: preparación de **11**



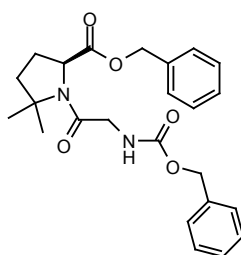
5 Se añadió K_2CO_3 (550 mg, 3,98 mmol, 2,0 eq.) a una disolución de (S)-Boc-5,5-dimetilprolina (480 mg, 1,97 mmol, 1,0 eq.) en DMF (10 mL) a $0^\circ C$. La mezcla de reacción se agitó a $0^\circ C$ durante 30 min y, a continuación, se añadió bencilbromuro (0.3 mL, 2,53 mmol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con ciclohexano- EtOAc (de 100:0 a 95:5) para proporcionar **11** (710 mg, cuantitativo) como un líquido incoloro.

Etapa B: preparación de **12**



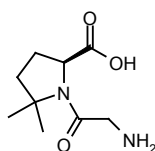
10 Según el procedimiento general B, **11** (700 mg, 1,97 mmol, 1,0 eq.) se desprotegió; el residuo se concentró a baja presión y se co-evaporó con metanol para proporcionar **12** (880 mg, cuantitativo) como un aceite incoloro.

15 Etapa C: preparación de **13**



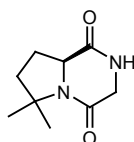
20 Según el procedimiento general C, **13** se obtuvo con el compuesto **12** (880 mg, 1,97 mmol, 1,0 eq.), EDCI (450 mg, 2,35 mmol, 1,2 eq.), HOBt (320 mg, 2,37 mmol, 1,2 eq.), Et_3N (0,6 mL, 4,30 mmol, 2,2 eq.) y N-carbobenciloxiglicina (495 mg, 2,37 mmol, 1,2 eq.). El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con ciclohexano - EtOAc (de 1:0 a 6:4) para proporcionar **13** (535 mg, 64%) como un aceite amarillo.

Etapa D: preparación de **14**



25 Según el procedimiento general E, **13** (530 mg, 1,25 mmol, 1,0 eq) se desprotegió en diclorometano - metanol (4 mL/1 mL) con paladio sobre carbono activado al 10% (130 mg). La mezcla se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y 1 atmósfera durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó para proporcionar **14** (255 mg, cuantitativo) como un sólido blanco.

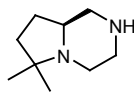
Etapa E: preparación de **15**



35 Según el procedimiento general C, **15** se obtuvo con el compuesto **14** (250 mg, 1,25 mmol, 1,0 eq.), EDCI (290 mg, 1,51 mmol, 1,2 eq.), HOBt (200 mg, 1,48 mmol, 1,2 eq.), Et_3N (0,35 mL, 2,51 mmol, 2,0 eq.) en diclorometano (5 mL) y DMF (5 mL). El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano - metanol (de 100:0 a 95:5) para proporcionar **15** (150 mg, 66%) como un aceite incoloro.

40

Etapa F: preparación de **5h**



5 Se añadió **15** (140 mg, 0,77 mmol, 1,0 eq.) a una suspensión de LiAlH_4 (120 mg, 3,16 mmol, 4,0 eq.) en THF (3 mL) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 hora y media. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió H_2O (0,1 mL), NaOH 5N (0,1 mL) y H_2O (0,1 mL). La mezcla resultante se filtró, el precipitado se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró a baja presión para proporcionar **5h** (70 mg, 59%) como un líquido amarillo.

10 Etapa G: preparación de **6h**

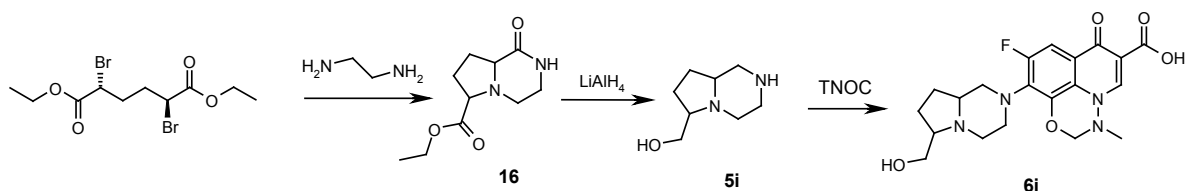
Se acopló TNOC (50 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq.) con **5h** (70 mg, 0,45 mmol, 2,5 eq.) en presencia de DABCO (50 mg, 0,45 mmol, 2,5 eq.) y en 0,5 mL de piridina y 1 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 6 horas y, a continuación, la mezcla se concentró a baja presión y se co-evaporó con metanol. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía de capa fina seguida de una trituración en metanol para proporcionar **6h** (16 mg, 21%) como un sólido amarillo.

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

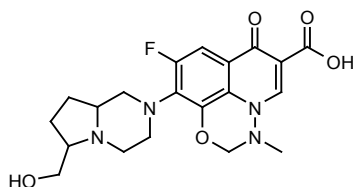
20 **EM (ESI⁺) (+ 0,1% HCOOH) : 417,2 [C₂₁H₂₅FN₄O₄+H]⁺ (m/z)**

Tf = 220°C- 222°C

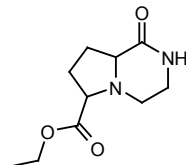
Esquema general para el ejemplo XIV:



25 **Ejemplo XIV: ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-(6-hidroximetil-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il)-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (6i)**

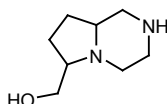


30 Etapa A: preparación de **16**



35 Se añadió una disolución de meso-2,5-dibromo-adipato de dietilo (5,1 g, 14,2 mmol, 1,0 eq.) en CH_3CN (20 mL) a una disolución de 1,2-etileno diamina (2,0 mL, 29,9 mmol, 2,1 eq.) y K_2CO_3 (4,0 g, 28,9 mmol, 2,0 eq.) en CH_3CN (30 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se filtró, el precipitado se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró a baja presión. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano - metanol (de 100:0 a 90:10) para proporcionar **16** (2,6 g, 86%) como un sólido blanco.

40 Etapa B: preparación de **5i**



Se añadió gota a gota una disolución del compuesto **16** (2,6 g, 12,2 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 mL) a una suspensión de LiAlH₄ (1,4 g, 36,9 mmol, 3,0 eq.) en THF (30 mL) a 0°C, durante 45 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y, a continuación, a 80°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió H₂O (1,6 mL), NaOH 10% (1,6 mL) y H₂O (2,0 mL). La mezcla resultante se filtró, el precipitado se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró a baja presión para proporcionar **5i** (1,48 g, 77%) como un aceite incoloro.

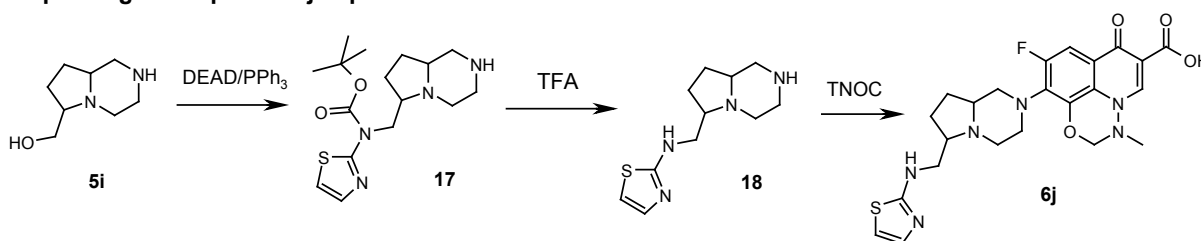
Etapa C: preparación de **6i**

Se acopló TNOC (140 mg, 0,50 mmol, 1,0 eq.) con **5i** (230 mg, 1,47 mmol, 2,9 eq.) en presencia de DABCO (140 mg, 1,25 mmol, 2,5 eq.) y en 1 mL de piridina y 2 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con CH₃CN y Et₂O para proporcionar **6i** (125 mg, 60%) como un sólido amarillo.
HPLC (gradiente del 5% al 95% de ACN en H₂O): >95%

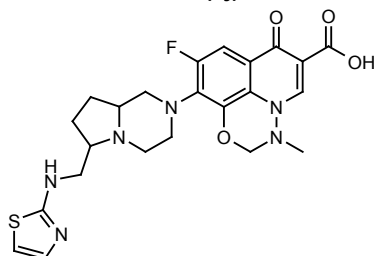
EM (ESI⁺) (+ 0,1% HCOOH) : 419,2 [C₂₀H₂₃FN₄O₅+H]⁺ (m/z)

Tf = 263°C- 265°C

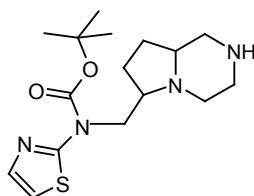
Esquema general para el ejemplo XV:



Ejemplo XV: ácido 8-fluoro-3-metil-6-oxo-9-[6-(tiazol-2-ilaminometil)-hexahidro-pirrolol[1,2-a]piracin-2-il]-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (**6j**)

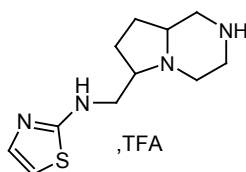


Etapa A: preparación de **17**



Se añadió sucesivamente PPh₃ (490 mg, 1,87 mmol, 1,5 eq.), DEAD (0,9 mL, 1,96 mmol, 1,5 eq.) y Boc-aminotiazol (310 mg, 1,55 mmol, 1,2 eq.) a una suspensión del compuesto **5i** (200 mg, 1,28 mmol, 1,0 eq.) en THF (5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a baja presión y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – metanol (de 100:0 a 90:10) para proporcionar **17** (145 mg, 33%) como un aceite amarillo.

Etapa B: preparación de **18**



Según el procedimiento general B, **17** (490 mg, 1,44 mmol, 1,0 eq.) se desprotegió; la reacción se concentró a baja presión, se co-evaporó con metanol y se purificó en gel de alúmina neutro para proporcionar **18** (235 mg, 68%) como un aceite marrón.

5 Etapa C: preparación de **6j**

Se acopló TNOC (90 mg, 0,32 mmol, 1,0 eq.) con **5j** (230 mg, 0,96 mmol, 3,0 eq.) en presencia de DABCO (90 mg, 0,80 mmol, 2,5 eq.) y en 1 mL de piridina y 2 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el crudo se concentró y purificó por cromatografía de capa fina para proporcionar **6j** (35 mg, 22%) como un sólido amarillo.

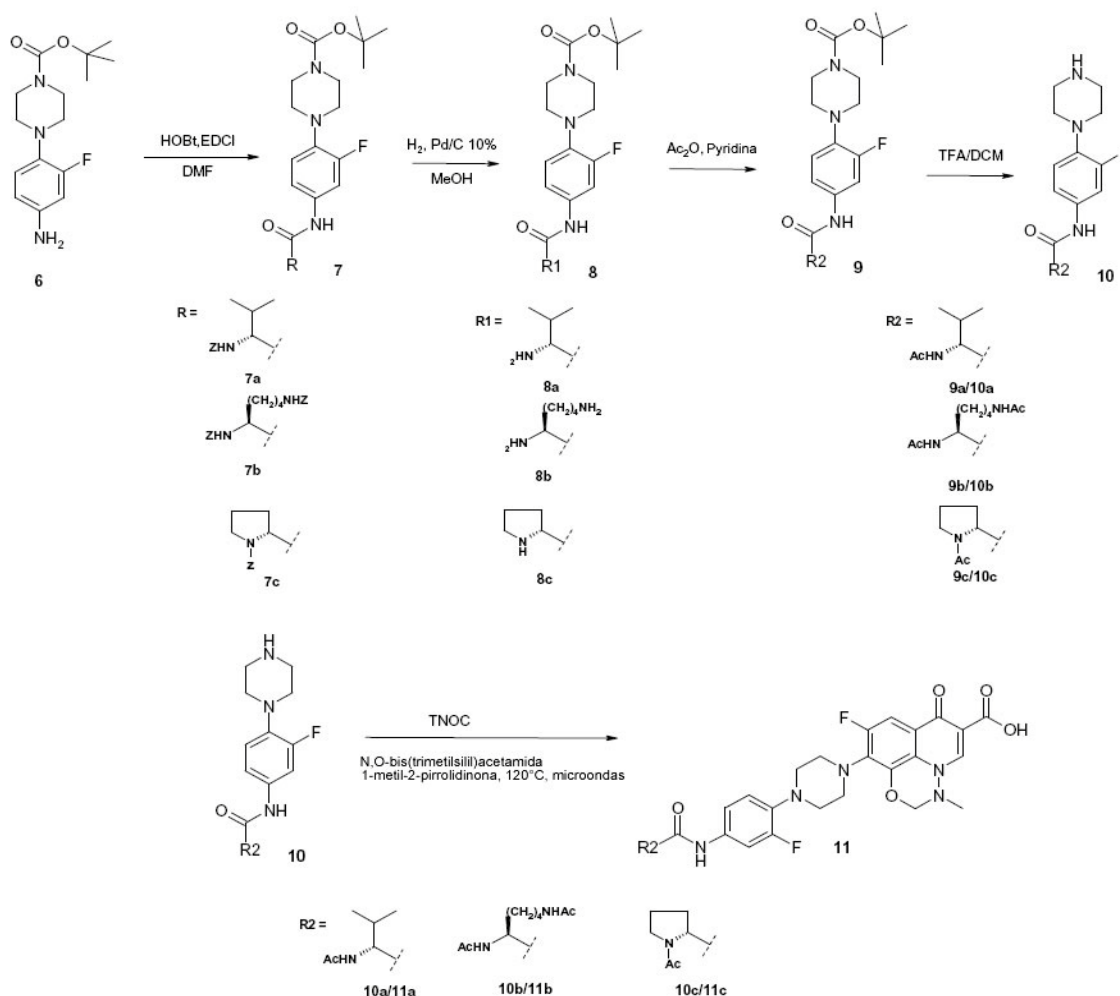
HPLC (gradiente del 5% al 95% de ACN en H₂O): >90%

EM (ESI⁺) (+ 0,1% HCOOH) : 501,2 [C₂₄H₂₇FN₆O₄S+H]⁺ (m/z)

15 Tf = 223°C- 225°C

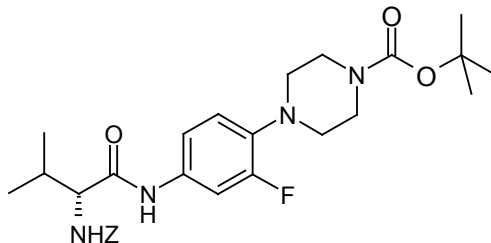
Esquema general para la preparación de aminoácidos (**11a**, **11b**, **11c**) derivados del ácido 9-[4-(4-amino-2-fluoro-fenil)-piperacina-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (**6**)

20



Ejemplo XVI: ácido 9-{4-[4-((R)-2-acetilamino-3-metil-butirilamino)-2-fluoro-fenil]-piperacina-1-il}-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (11a)

Etapa A: Preparación de 7a



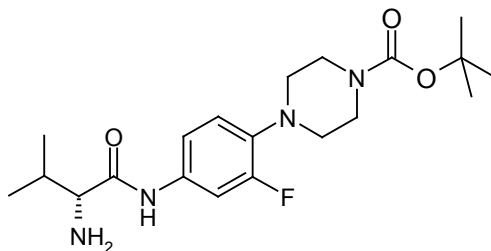
5

Siguiendo el procedimiento general C, **7a** se obtuvo con el compuesto **8** (2,3 g, 7,16 mmol, 1,1 eq.), carbobenciloxi-L-valina (2,5 g, 9,95 mmol, 1,3 eq.), HOBt (1,34g, 9,95 mmol, 1,3 eq) y EDCI (1,9 g, 9,95 mmol, 1,0 eq.). El producto crudo resultante se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con ciclohexano - etilacetato (8:2) para proporcionar **7a** (2,8 g, 69%) como un aceite incoloro.

10

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 529,18 [C₂₈H₃₇FN₄O₅+H]⁺ (m/z)

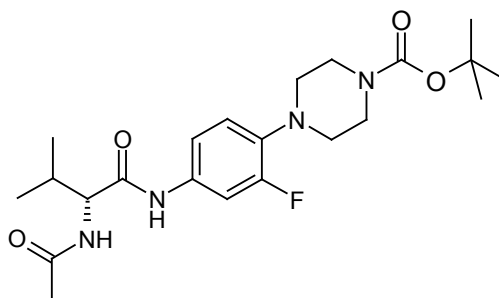
Etapa B: preparación de 8a



15

Se añadió Pd/C (121 mg) a una disolución de **7a** (1,30 g, 2,46 mmol) en metanol (60 mL). La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se filtró a través de Celite[®] y se evaporó a baja presión. El residuo se usó como crudo sin purificación adicional (940 mg).

20

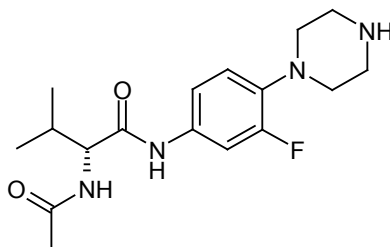
Etapa C: Preparación de 9^a

25

Se añadió piridina (0,3 mL, 2,86 mmol, 1,2 eq.) y anhídrido trifluoroacético (0,8 mL, 8,34 mmol, 3,5 eq;) a una disolución de **8a** (940 mg, 2,38 mmol, 1,0 eq.) en DCM (30 mL) enfriada a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra a baja presión. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con ciclohexano - etilacetato (de 5:5 a 0:1) para proporcionar **9a** (950 mg, 91%) como un aceite incoloro.

30

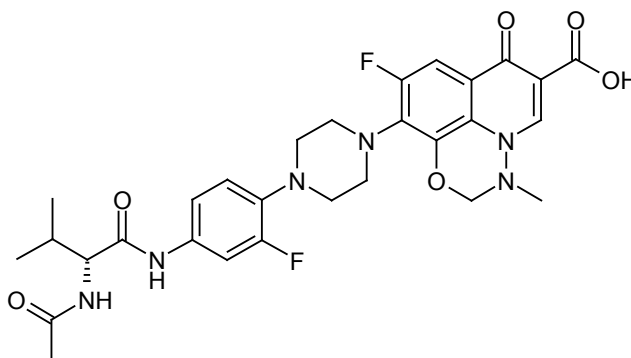
Etapa D: Preparación de 10a



5 Siguiendo el procedimiento general B, **9a** (950 mg, 2,18 mmol) se desprotegió. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano - metanol (de 95:5 a 90:10) y después con diclorometano - 10% NH₃ 7N en metanol para proporcionar **10a** (210 mg, 96%).
EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 337,08 [C₁₇H₂₅FN₄O₂+H]⁺ (m/z)

Etapa E: Preparación de 11^a

10



15 Siguiendo el procedimiento general D, se acopló TNOC (188 mg, 0,67 mmol, 1,0 eq.) con **10a** (449 mg, 1,33 mmol, 2,0 eq.) en 1-metil-2-pirrolidiona (5 mL) con N,O-bis(trimetilsilil) acetamida (163 μL, 0,67 mmol, 1,0 eq.) y N-metilmorfolina (161 μL, 1,47 mmol, 2,2 eq.) La mezcla se sometió a microondas durante 1 hora a 120°C. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió H₂O, el precipitado se filtró y se lavó con H₂O. El sólido se trituró con metanol caliente y se filtró para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 24%).

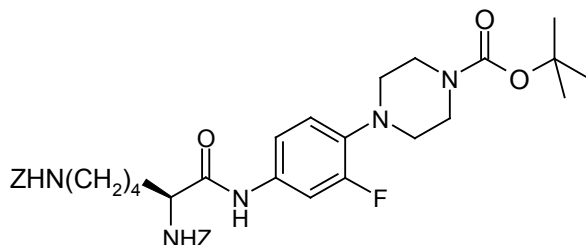
20 HPLC (gradiente 5%-80% de ACN en H₂O): > 99%

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 599,30 [C₂₉H₃₂FN₆O₆+H]⁺ (m/z)

Tf = 262°C-264°C.

25 **Ejemplo XVII: ácido 9-{4-[4-((R)-2,6-bis-acetilamino-hexanoilamino)-2-fluoro-fenil]-piperacin-1-il}-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (11b)**

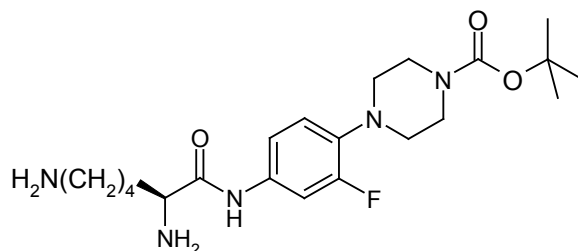
Etapa A: Preparación de 7b



30 Siguiendo el procedimiento general C, **7b** se obtuvo con el compuesto **6** (1,5 g, 5,07 mmol, 1,0 eq.), EDCI (1,2 g, 6,1 mmol, 1,2 eq.), HOBt (823 mg, 6,1 mmol, 1,2 eq.) y N,N-carbobenciloxi-Lisina (2,5 g, 6,1 mmol, 1,2 eq.). El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con ciclohexano - etilacetato (de 8:2 a 5:5) para proporcionar **7b** (2,9 g, 82%) como una espuma beige.

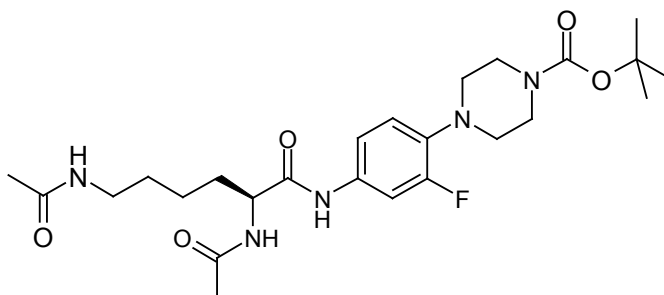
35 EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 328,12 [C₁₈H₂₁N₃O₃+H]⁺ (m/z)

Etapa B: Preparación de 8b



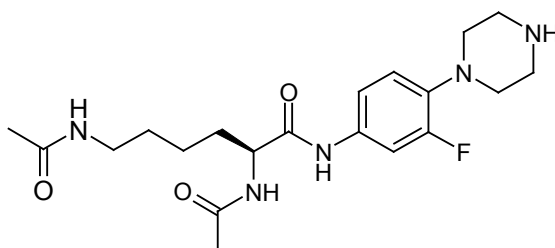
- 5 Como se describió para el compuesto **8a**, **8b** se obtuvo a partir de **7b** (1,63 g, 2,35 mmol) usando Pd/C (1,0 g). El residuo se usó como crudo sin purificación adicional (1,5 g).

Etapa C: Preparación de 9b



- 10 Como se describió para el compuesto **9a**, **9b** se obtuvo a partir de **8b** (1,5 g, 3,0 mmol), piridina (5 mL, 47,6 mmol) y anhídrido trifluoroacético (4 mL, 41,7 mmol). El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano - metanol (de 95:5 a 90:10) para proporcionar **9b** (995 mg, 83%) como un polvo blanco.

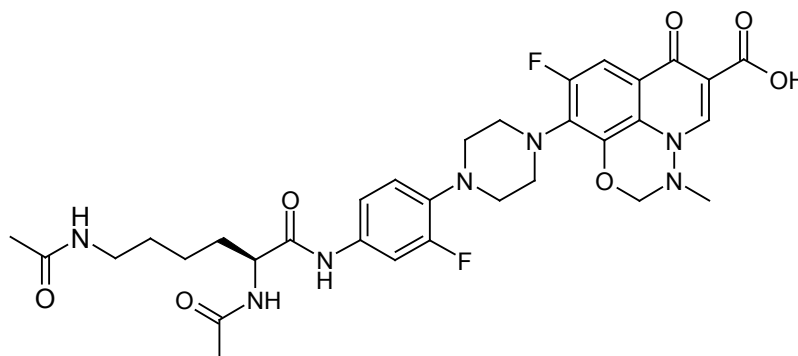
15 Etapa D: Preparación de 10b



- 20 Siguiendo el procedimiento general B, **9b** (995 mg, 1,96 mmol) se desprotegió. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano - metanol (de 95:5 a 90:10) y después con diclorometano - 10% NH₃ 7N en metanol para proporcionar **10b** (798 mg, 100%).

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 408,16 [C₂₀H₃₀FN₅O₃+H]⁺ (m/z)

25 Etapa E: Preparación de 11b



5 Siguiendo el procedimiento general D, se acopló TNOC (140 mg, 0,50 mmol, 1,0 eq.) con **10b** (406 mg, 0,99 mmol, 2,0 eq.) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 mL) con N,O-bis(trimetilsilil) acetamida (122 μ L, 0,5 mmol, 1,0 eq.) y N-metilmorfolina (250 μ L, 1,0 mmol, 2,2 eq.). La mezcla se sometió a microondas durante 30 min dos veces a 120°C. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió H₂O, el precipitado se filtró y se lavó con H₂O. El sólido se trituró con metanol caliente y se filtró para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 24%).

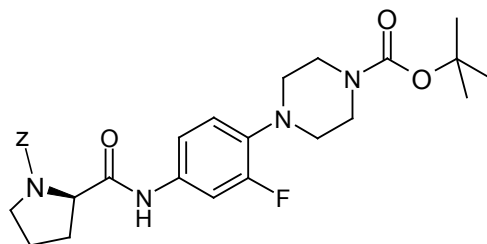
HPLC (gradiente 5%-80% de ACN en H₂O): > 99%

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 621,30 [C₃₂H₃₇F₂N₇O₇+H]⁺ (m/z)

Tf = 225°C-276°C.

Ejemplo XVIII: ácido 9-(4-{4-[(1-acetil-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-piperacina-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (11c)

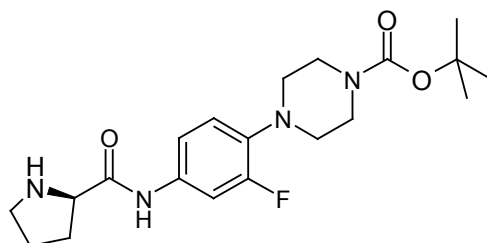
15 Etapa A: Preparación de 7c



20 Siguiendo el procedimiento general C, **7c** se obtuvo con el compuesto **6** (1,9 g, 6,69 mmol, 1,0 eq.), EDCI (1,9 g, 10,0 mmol, 1,5 eq.), HOBT (1,36 g, 10,0 mmol, 1,5 eq.) y N,N-carbobenciloxilprolina (2,5 g, 10,0 mmol, 1,5 eq.). El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con ciclohexano - etilacetato (de 8:2 a 5:5) para proporcionar **7c** (3,5 g, 99%).

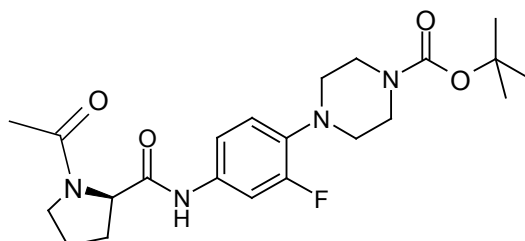
EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 527,14 [C₂₈H₃₅FN₄O₅+H]⁺ (m/z)

25 Etapa B: Preparación de 8c



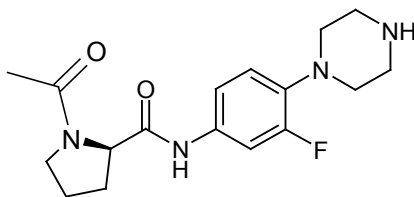
30 Como se describió para el compuesto **8a**, **8c** se obtuvo a partir de **7c** (3,5 g, 6,16 mmol) usando Pd/C (0,5 g). El residuo se usó como crudo sin purificación adicional (2,6 g).

Etapa C: Preparación de 9c



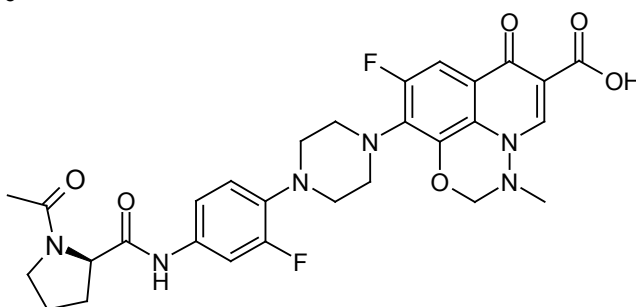
35 Como se describió para el compuesto **9a**, **9c** se obtuvo a partir de **8c** (2,5 g, 6,16 mmol, 1,0 eq.), piridina (1,1 mL, 13,3 mmol, 2,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (2,5 mL, 26,6 mmol, 2,0 eq.). El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – metanol (98:2) para proporcionar **9c** (2,6 g, 90%).

Etapa D: Preparación de 10c



5 Siguiendo el procedimiento general B, **9c** (2,6 g, 6,0 mmol) se desprotegió. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – NH₃ 7N en metanol (95:5) para proporcionar **10c** (1,7 g, 85%).

Etapa E: Preparación de 11c



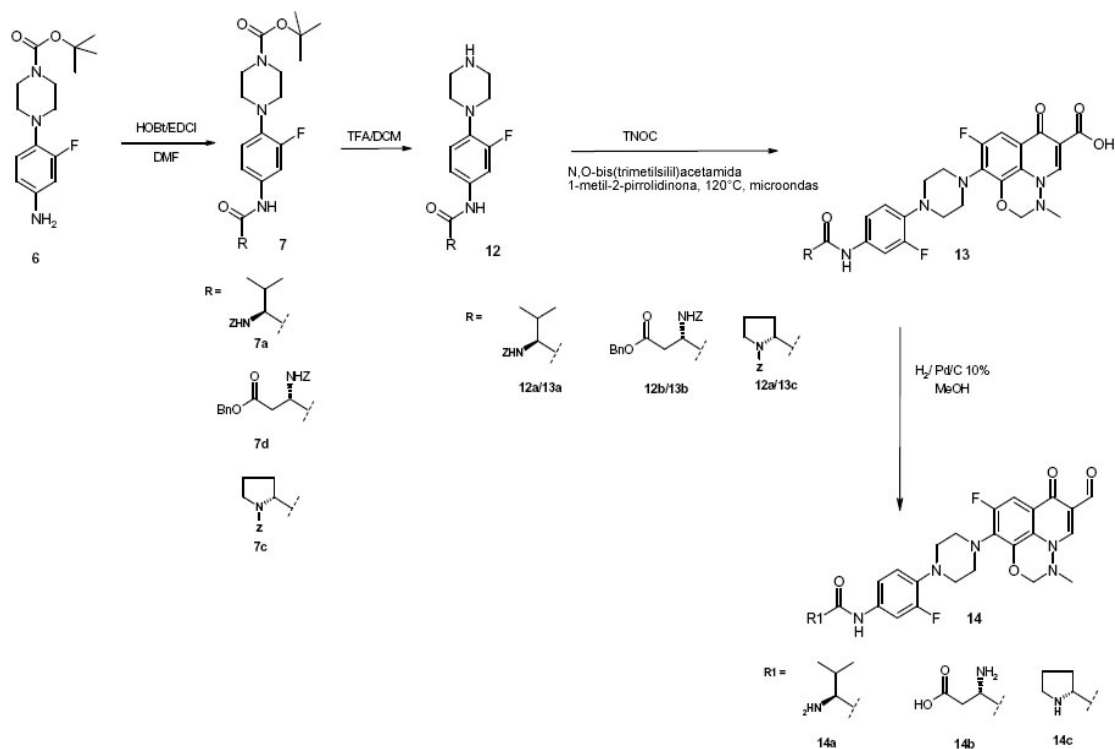
10 Siguiendo el procedimiento general D, se acopló TNOc (337 mg, 1,2 mmol, 1,0 eq.) con **10c** (800 mg, 2,39 mmol, 2,0 eq.) en 1-metil-2-pirrolidinona (8 mL) con N,O-bis(trimetilsilil) acetamida (293 µL, 1,2 mmol, 1,0 eq.) y N-metilmorfolina (289 µL, 2,63 mmol, 2,2 eq.) La mezcla se sometió a microondas durante 1 hora a 120°C. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió H₂O, el precipitado se filtró y se lavó con H₂O. El sólido se trituró con metanol
15 caliente y se filtró para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 14%) como un sólido blanco.

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

20 EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 597,30 [C₂₉H₃₀F₂N₆O₆+H]⁺ (m/z)

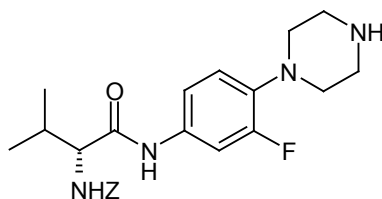
Tf = 199°C-201°C

Esquema general para la preparación de (14a, 14b, 14c) derivados del ácido 9-[4-(4-amino-2-fluoro-fenil)-piperacín-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico



5 **Ejemplo XIX: ácido 9-[4-[4-(2-amino-3-metil-butirilamino)-2-fluoro-fenil]-piperacín-1-il]-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (14a)**

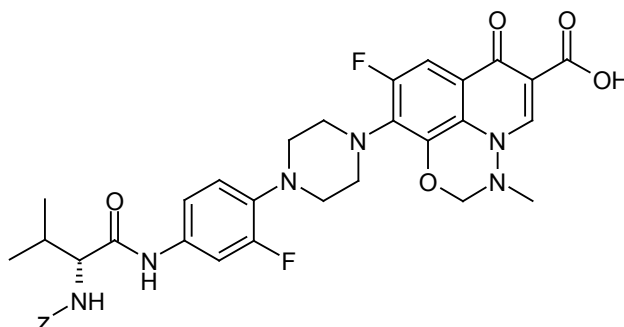
Etapa A: Preparación de 12a



10 Siguiendo el procedimiento general B, **7a** (1,3 g, 2,46 mmol) se desprotegió. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – NH₃ 7N en metanol (95:5) para proporcionar **12a** (1,0 g, 97%).

15 EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 429,03 [C₂₃H₂₉FN₄O₃+H]⁺ (m/z)

Etapa B: Preparación de 13a



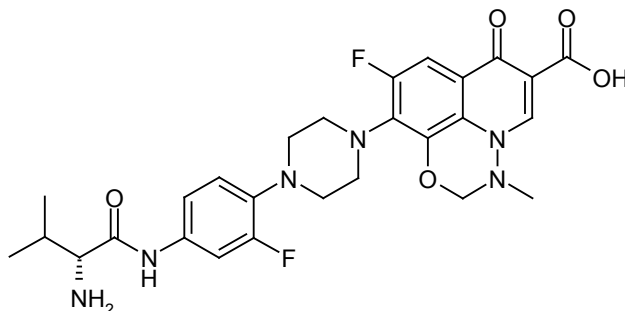
20 Siguiendo el procedimiento general D, se acopló TNOC (224 mg, 0,97 mmol, 1,0 eq.) con **12a** (830 mg, 1,94 mmol, 2,0 eq.) en 1-metil-2-pirrolidinona (8 mL) con N,O-bis(trimetilsilil) acetamida (237 μL, 0,96 mmol, 1,0 eq.) y N-

metilmorfolina (234 μL , 2,13 mmol, 2,2 eq.). La mezcla se sometió a microondas durante 30 min dos veces a 120°C. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió H_2O , el precipitado se filtró y se lavó con H_2O . El sólido se trituró con metanol caliente y se filtró para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 30%) como un sólido blanco.

5 HPLC (gradiente 5%-80% de ACN en H_2O): > 99%

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 691,43 [$\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_7+\text{H}$]⁺ (m/z)

Etapa C: Preparación de 14a



10

Como se describió para el compuesto **8a**, **14a** se obtuvo a partir de **13a** (200 mg, 0,29 mmol) usando Pd/C (20 mg). El residuo se trituró en DCM para proporcionar el compuesto del título (112,5 mg, 21%).

15 HPLC (gradiente 5%-80% de ACN en H_2O): > 99%

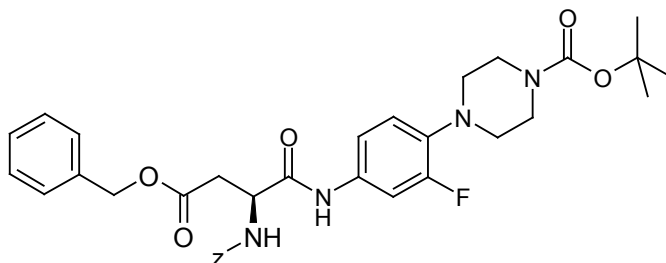
EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 557,20 [$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_5+\text{H}$]⁺ (m/z)

Tf = dec.

20

Ejemplo XX: ácido 9-{4-[4-(2-amino-3-carboxi-propionilamino)-2-fluoro-fenil]-piperacin-1-il}-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico

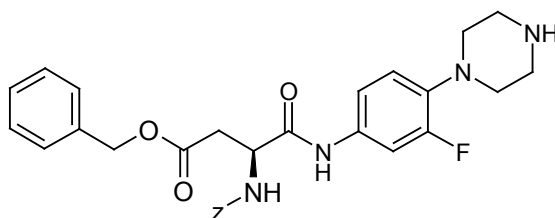
Etapa A: Preparación de 7d



25

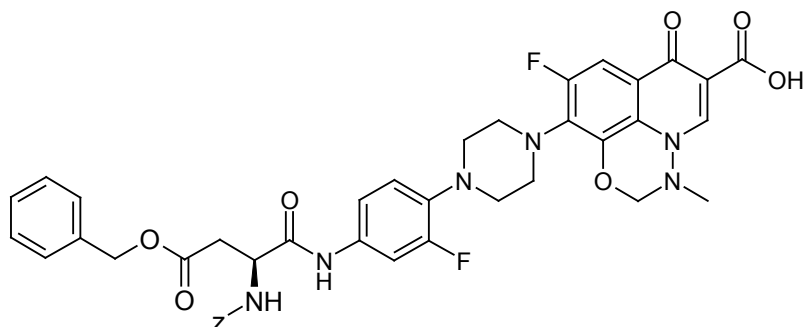
30 Siguiendo el procedimiento general C, **7d** se obtuvo con el compuesto **6** (1,3 g, 4,48 mmol, 1,0 eq.), EDCI (1,3 g, 6,23 mmol, 1,5 eq.), HOBt (0,9 g, 6,23 mmol, 1,5 eq.) y ácido N-carbobenciloxilasparaginabenzilcarboxílico (2,4 g, 6,23 mmol, 1,5 eq.). El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con ciclohexano - etilacetato (de 8:2 a 5:5) para proporcionar **7d** (2,5 g, 87%).

Etapa B: Preparación de 12b



35 Siguiendo el procedimiento general B, **7d** (2,5 g, 2,46 mmol) se desprotegió. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano - NH_3 7N en metanol (95:5) para proporcionar **12b** (1,8 g, 85%).

Etapa C: Preparación de 13b

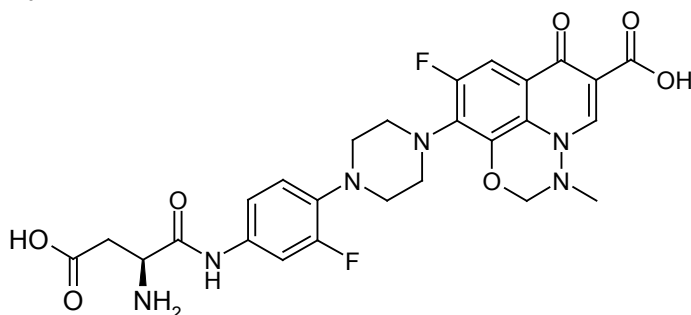


5 Siguiendo el procedimiento general D, se acopló TNOC (211 mg, 0,75 mmol, 1,0 eq.) con **12b** (800 mg, 1,50 mmol, 2,0 eq.) en 1-metil-2-pirrolidinona (8 mL) con N,O-bis(trimetilsilil) acetamida (184 μ L, 0,75 mmol, 1,0 eq.) y N-metilmorfolina (182 μ L, 1,16 mmol, 2,2 eq.) La mezcla se sometió a microondas durante 30 min dos veces a 120°C. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió H₂O, el precipitado se filtró y se lavó con H₂O. El sólido se purificó por cromatografía de capa fina para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 10%) como un sólido blanco.

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

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 592,08 [C₃₀H₂₇F₂N₅O₆+H]⁺ (m/z)

Etapa D: Preparación de 14b



15 Como se describió para el compuesto **8a**, **14b** se obtuvo a partir de **13b** (120 mg, 0,15 mmol) usando Pd/C (20 mg). El residuo se trituró en Et₂O, se filtró y se lavó con MeOH y DCM para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 56%).

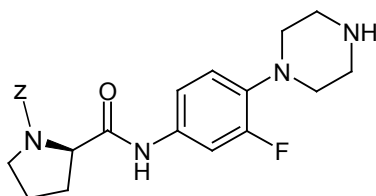
20 HPLC (gradiente 5%-80% de ACN en H₂O): > 95%

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 524,20 [C₂₆H₂₆F₂N₆O₇+H]⁺ (m/z)

Tf = 218°C dec.

25 **Ejemplo XXI: ácido 8-fluoro-9-(4-{2-fluoro-4-[(pirrolidina-2-carbonil)-amino]-fenil}-piperacina-1-il)-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (14c)**

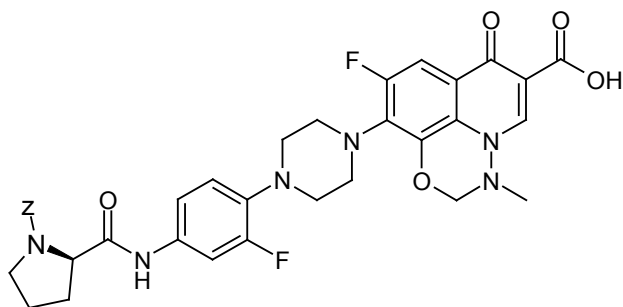
Etapa A: Preparación de 12c



30 Siguiendo el procedimiento general B, **7c** (1,5 g, 2,85 mmol) se desprotegió. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – NH₃ 7N en metanol (de 98:2 a 95:5) para proporcionar **12c** (1,2 g, 99%).

35 EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 427,10 [C₂₃H₂₇FN₄O₃+H]⁺ (m/z)

Etapa B: Preparación de 13c

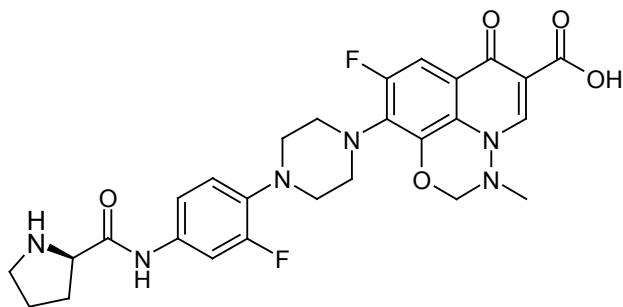


5 Siguiendo el procedimiento general D, se acopló TNOC (285 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.) con **12c** (860 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq.) en 1-metil-2-pirrolidinona (8 mL) con N,O-bis(trimetilsilil) acetamida (246 μ L, 1,0 mmol, 1,0 eq.) y N-metilmorfolina (244 μ L, 2,22 mmol, 2,2 eq.) La mezcla se sometió a microondas durante 1 hora a 120°C. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió H₂O, el precipitado se filtró y se lavó con H₂O. El sólido se trituró con metanol caliente y se filtró para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 17%).

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

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 689,19 [C₃₅H₃₄F₂N₆O₇+H]⁺ (m/z)

Etapa C: Preparación de 14c



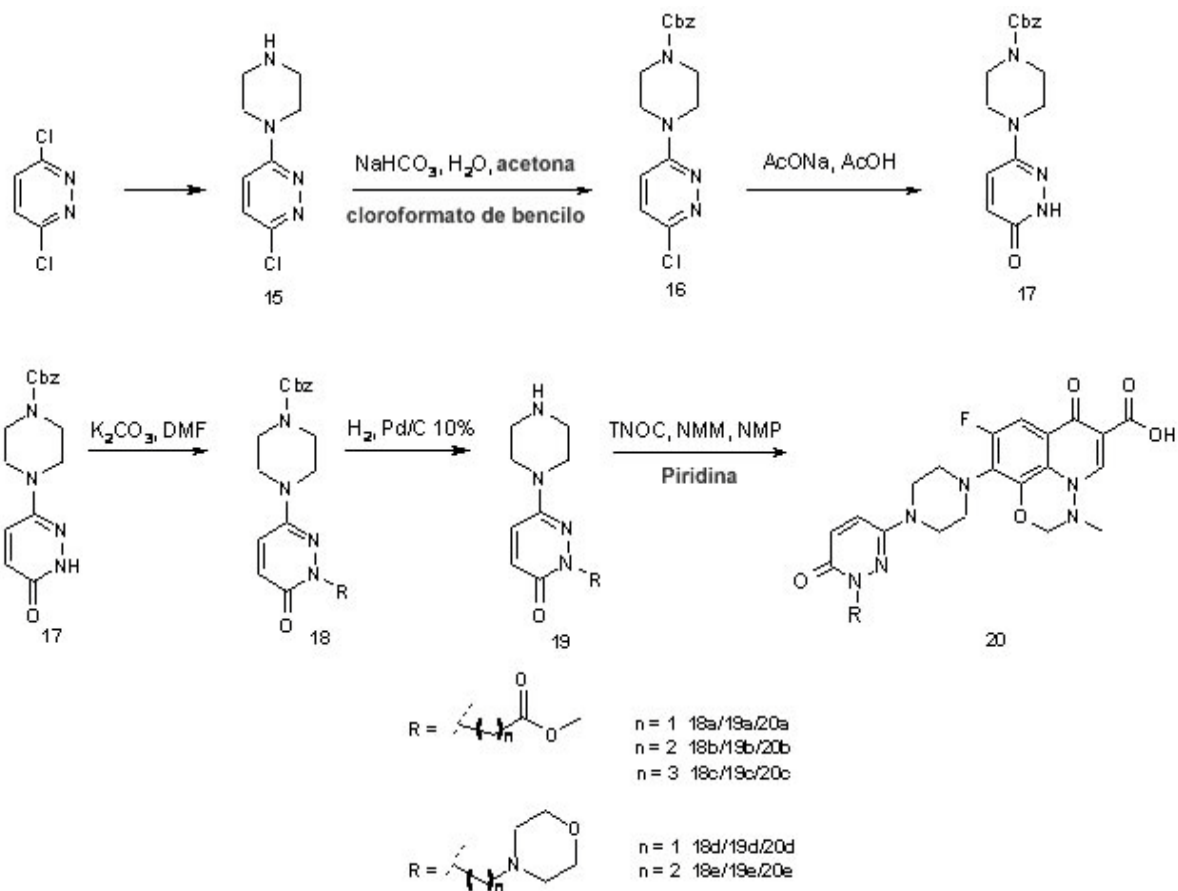
15 Como se describió para el compuesto **8a**, **14c** se obtuvo a partir de **13c** (120 mg, 0,34 mmol) usando Pd/C (20 mg). El residuo se trituró en DCM para proporcionar el compuesto del título (76mg, 79%) como un sólido beige.

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

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 555,30 [C₂₇H₂₈F₂N₆O₅+H]⁺ (m/z)

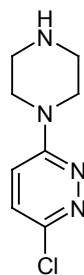
Tf = dec.

Esquema general para la preparación de derivados de piridazona piperacinas



5 **Ejemplo XXII: ácido 8-fluoro-9-[4-(1-metoxicarbonilmetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridacin-3-il)-piperacin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (20a)**

Etapa A: Preparación de 15

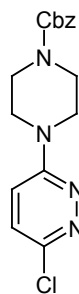


10 Se añadió DIEPA (11,7 mL, 67,1 mmol, 1,0 eq.) a una disolución de dicloropiridacina (10,0 g, 67,1 mmol, 1,0 eq.) y piperacina (25g, 268 mmol, 4 eq.) en EtOH (200 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a baja presión. El residuo se diluyó con CHCl_3 y la fase orgánica se lavó con H_2O .
 15 Los extractos orgánicos se secaron en MgSO_4 y se concentraron. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano-metanol-amoniaco (de 93:5:2 a 88:10:2) para proporcionar **15** (11,1g, 82%) como un sólido amarillo pálido.

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 198,89 $[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_4+\text{H}]^+$ (m/z)

20

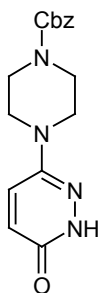
Etapa B: Preparación de 16



5 Se añadió Na_2CO_3 (880 mg, 8,3 mmol, 1,5 eq.) y benzilclorofornato (1,2 mL, 8,3 mmol, 1,5 eq.) a una suspensión **15** (1,1 g, 5,54 mmol, 1,0 eq.) en acetona (10 mL) y H_2O (10 mL) enfriada hasta 0°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con H_2O y se secó. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano - metanol (de 95:5 a 90:10) para proporcionar **16** (1,49 g, 81%) como un sólido blanco.

10 EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 333,08 $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ (m/z)

Etapa C: Preparación de 17



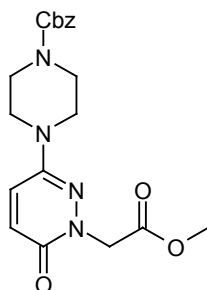
15 Se añadió acetato de sodio (252 mg, 9,0 mmol, 3,0 eq.) a una disolución de **16** (1,0 g, 3,0 mmol, 1,0 eq.) en AcOH (75 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se co-evaporó con tolueno. El residuo se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Los extractos orgánicos se secaron en MgSO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano - metanol (de 98:2 a 95:5) para proporcionar **17** (780 mg, 82%) como un sólido amarillo.

20

Procedimiento general F para reacciones de alquilación de piridacina 17

25 Se añadió K_2CO_3 y después el derivado del haluro a una disolución del compuesto **17** en DMF. La mezcla se agitó a 16°C durante de entre 6 y 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Los extractos orgánicos se secaron en MgSO_4 y se concentraron.

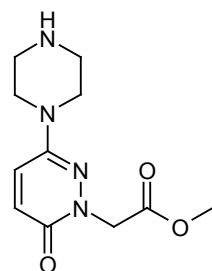
Etapa D: Preparación de 18a



30 Siguiendo el procedimiento general F, **18a** se obtuvo a partir del compuesto **17** (780 mg, 2,5 mmol, 1,0 eq.) y metilbromoacetato (215 μL , 7,5 mmol, 3,0 eq.) y K_2CO_3 (857 mg, 6,25 mmol, 2,5 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con ciclohexano - etilacetato (de 5:5 a 0:1) para proporcionar **18a** (900 mg, 94%) como un sólido amarillo.

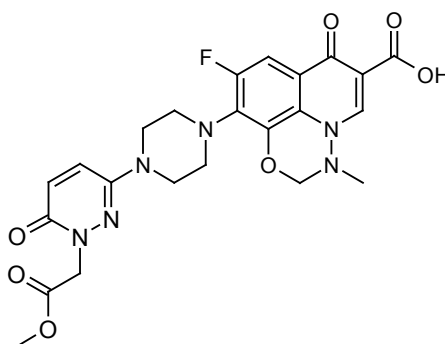
35

Etapa E: Preparación de 19a



5 Como se describió para el compuesto **8a**, **19a** se obtuvo a partir de **18a** (900 mg, 2,5 mmol) usando Pd/C (80 mg). El crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – NH₃ 7N en metanol (de 95:5 a 90:10) para proporcionar **19a** (510 mg, 85%).

Etapa F: Preparación de 20a



10 Se añadió N-metilmorfolina (0,4 mL, 8,0 mmol, 4,0 eq.) y TNOC (285 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.) a una disolución de **19a** (510 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq.) en piridina (2,5 mL) y N-metilpirrolidiona (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado a 120°C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C y se co-evaporó con tolueno y metanol. El residuo se trituró con metanol caliente y se filtró para proporcionar el compuesto del título (145 mg, 26%) como un sólido beige.

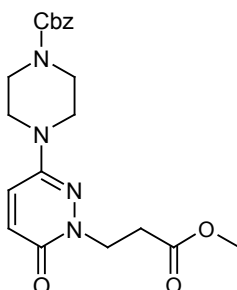
HPLC (gradiente 5%-80% de ACN en H₂O): > 90%

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 515,17 [C₃₅H₂₃F₂N₆O₇+H]⁺ (m/z)

Tf = 305°C-307°C

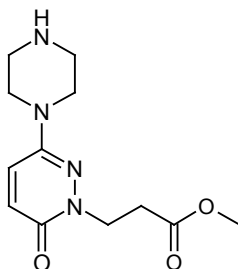
Ejemplo XXIII: ácido 8-fluoro-9-[4-[1-(2-metoxicarbonil-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridacin-3-il]-piperacin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (20b)

25 Etapa A: Preparación de 18b



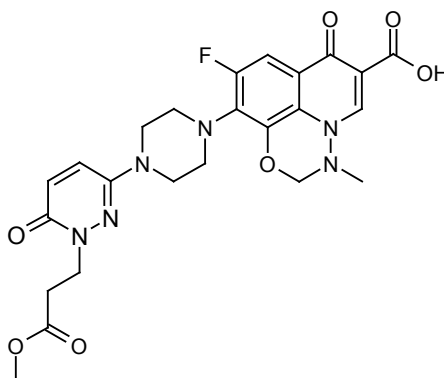
30 Siguiendo el procedimiento general F, **18b** se obtuvo a partir del compuesto **17** (1,30 g, 4,13 mmol, 1,0 eq.) y metilbromopropionato (1,4 mL, 3,9 mmol, 3,0 eq.) y K₂CO₃ (1,40 g, 10,3 mmol, 2,5 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con ciclohexano - etilacetato (de 5:5 a 0:1) para proporcionar **18b** (1,6 g, 97%) como una goma amarilla.

Etapa B: Preparación de 19b



5 Como se describió para el compuesto **8a**, **19b** se obtuvo a partir de **18b** (1,6 g, 4,0 mmol) usando Pd/C (200 mg). El crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – NH₃ 7N en metanol (de 95:5 a 90:10) para proporcionar **19b** (1,0 g, 94%).

Etapa C: Preparación de 20b



10 Como se describió para el compuesto **20a**, **20b** se obtuvo a partir de **19b** (1,0 g, 3,75 mmol, 2,0 eq.), piridina (5 mL) N-metilmorfolina (1,0 mL, 20,0 mmol, 4,0 eq.) y TNOc (535 mg, 1,87 mmol, 1,0 eq.). Se purificaron 57 mg de crudo por cromatografía de capa fina para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 23%) como un sólido amarillo.

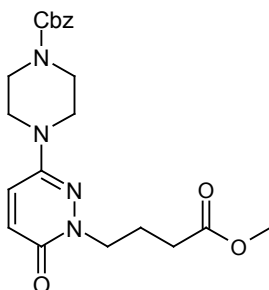
15 HPLC (gradiente 5%-80% de ACN en H₂O): > 90%

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 529,10 [C₂₄H₂₅F₂N₆O₇+H]⁺ (m/z)

Tf = 262°C dec.

20 **Ejemplo XXIV: ácido 8-fluoro-9-{4-[1-(3-metoxicarbonil-propil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridacin-3-il]-piperacin-1-il}-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (20c)**

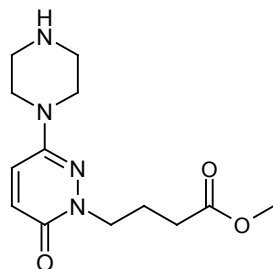
Etapa A: Preparación de 18c



25 Siguiendo el procedimiento general F, **18c** se obtuvo a partir del compuesto **17** (1,25 g, 3,97 mmol, 1,0 eq.) y metil-4-bromobutirato (2,2 g, 12,15 mmol, 3,0 eq.) y K₂CO₃ (1,4 g, 10,3 mmol, 2,5 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con ciclohexano - etilacetato (de 5:5 a 0:1) para proporcionar **18c** (1,52 g, 92%) como una goma amarilla.

30 EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 415,10 [C₂₁H₂₆N₄O₅+H]⁺ (m/z)

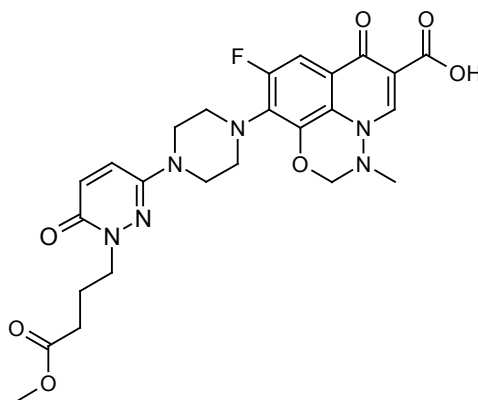
Etapa B: Preparación de 19c



5 Como se describió para el compuesto **8a**, **19c** se obtuvo a partir de **18c** (1,5 g, 3,61 mmol) usando Pd/C (150 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – NH₃ 7N en metanol (de 95:5 a 90:10) para proporcionar **19c** (953 mg, 94%).

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 249,02 [C₁₃H₂₀N₄O₃+H]⁺ (m/z)

10 Etapa C: Preparación de 20c



15 Como se describió para el compuesto **20a**, **20c** se obtuvo a partir de **19c** (953 mg, 3,4 mmol, 2,0 eq.) en piridina (5 mL), N-metilmorfolina (1,0 mL, 20,0 mmol, 4,0 eq.) y TNOC (480 mg, 1,7 mmol, 1,0 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía de capa fina para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 4%) como un sólido amarillo.

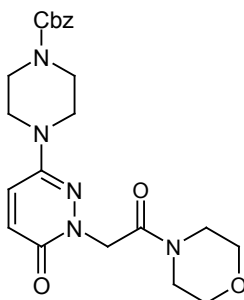
20 HPLC (gradiente 5%-80% de ACN en H₂O): > 90%

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 543,10 [C₂₅H₂₇FN₆O₇+H]⁺ (m/z)

Tf = 192°C-194°C

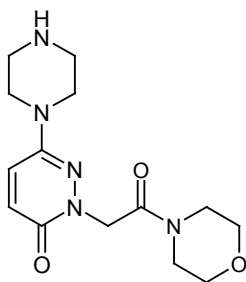
25 **Ejemplo XXV: ácido 8-fluoro-3-metil-9-{4-[1-(2-morfolino-4-il-2-oxo-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridacin-3-il]-piperacina-1-il}-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (20d)**

Etapa A: Preparación de 18d



30 Siguiendo el procedimiento general F, **18d** se obtuvo a partir del compuesto **17** (1,0 g, 3,18 mmol, 1,0 eq.) y 2-cloro-1-morfolinoetanol (1,04 g, 6,40 mmol, 2,0 eq.) y K₂CO₃ (1,10 g, 7,95 mmol, 2,5 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano - metanol (de 99:1 a 90:10) para proporcionar **18d** (1,25 g, 89%) como una espuma amarilla.

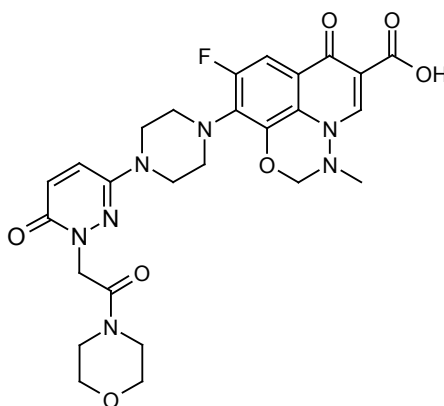
Etapa B: Preparación de 19d



- 5 Como se describió para el compuesto **8a**, **19d** se obtuvo a partir de **18d** (1,25 g, 2,83 mmol) usando Pd/C (200 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – NH₃ 7N en metanol (de 95:5 a 90:10) para proporcionar **19d** (877 mg, 100%).

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 308,18 [C₁₄H₂₁N₅O₃+H]⁺ (m/z)

10 Etapa C: Preparación de 20d



- 15 Como se describió para el compuesto **20a**, **20d** se obtuvo a partir de **19d** (877 mg, 2,85 mmol, 2,0 eq.), piridina (6 mL), N-metilmorfolina (0,8 mL, 16,00 mmol, 5,0 eq.) y TNOC (402 mg, 1,42 mmol, 1,0 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía de capa fina para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 7%) como un sólido amarillo.

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

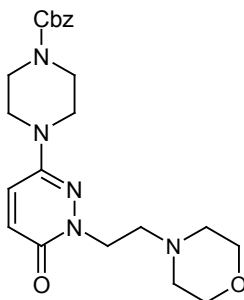
- 20 EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 521,20 [C₂₆H₂₈FN₇O₇+H]⁺ (m/z)

Tf = 315°C-317°C

Ejemplo XXVI: ácido 8-fluoro-3-metil-9-{4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridacin-3-il]-piperacin-1-il}-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (20e)

25

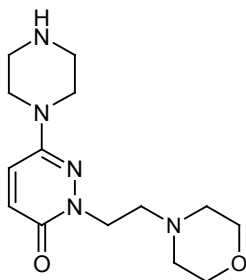
Etapa A: Preparación de 18e



- 30 Siguiendo el procedimiento general F, **18e** se obtuvo a partir del compuesto **17** (1,1 g, 3,5 mmol, 1,0 eq.) e hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)-morfolina (2,0 g, 10,25 mmol, 3,0 eq.) y K₂CO₃ (1,21 g, 8,75 mmol, 2,5 eq.). El

producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano - metanol (de 99:1 a 90:10) para proporcionar **18e** (1,45 g, 97%) como un sólido amarillo.

Etapa B: Preparación de 19e



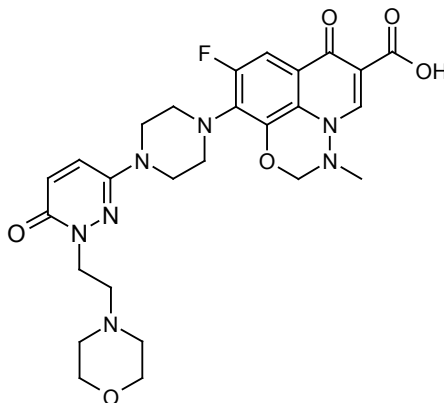
5

Como se describió para el compuesto **8a**, **19e** se obtuvo a partir de **18e** (1,7 g, 4,0 mmol) usando Pd/C (150 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano – NH₃ 7N en metanol (de 95:5 a 90:10) para proporcionar **19e** (1,09 g, 94%) como un sólido amarillo.

10

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 294,13 [C₁₄H₂₃N₅O₂+H]⁺ (m/z)

Etapa C: Preparación de 20e



15

Como se describió para el compuesto **20a**, **20e** se obtuvo a partir de **19e** (1,04 g, 3,54 mmol, 2,0 eq.), piridina (6 mL), N-metilmorfolina (1 mL, 20,0 mmol, 15,0 eq.) y TNOC (503 mg, 1,78 mmol, 1,0 eq.). El producto crudo se trituró con metanol caliente y se filtró para proporcionar el compuesto del título (430 mg, 44%) como un sólido amarillo.

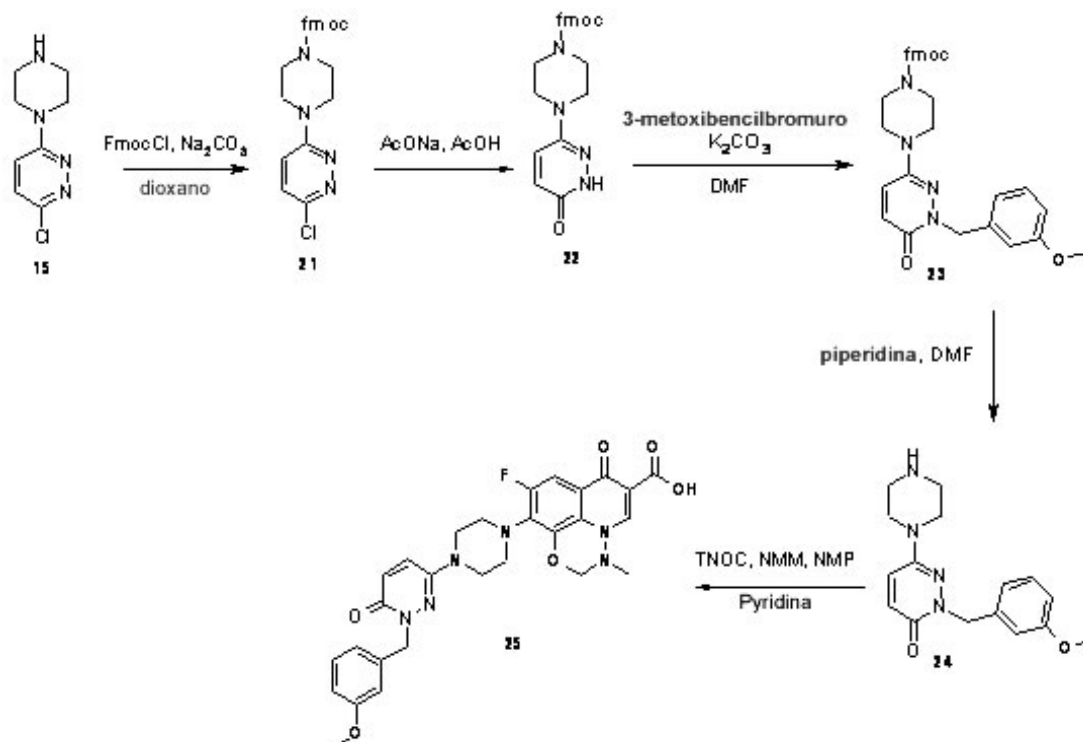
20 HPLC (gradiente 5%-80% de ACN en H₂O): > 95%

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 556,20 [C₂₆H₃₀FN₇O₆+H]⁺ (m/z)

Tf = 255°C-257°C

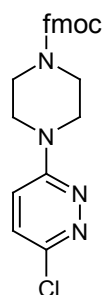
25

Esquema de síntesis para la preparación del compuesto 25



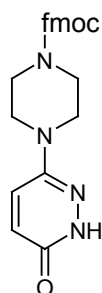
5 **Ejemplo XXVII: ácido 8-fluoro-9-{4-[1-(3-metoxi-benzil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridacin-3-il]-piperacin-1-il}-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico (25)**

Etapa A: Preparación de 21



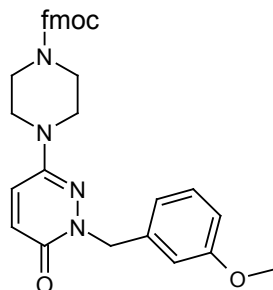
- 10 Se añadió gota a gota FmocCl (2,0 g, 7,5 mmol, 1,5 eq.) a una mezcla de **15** (1,0 g, 5,0 mmol, 1,0 eq.), una disolución acuosa de Na₂CO₃ (C=10g/100 mL, 14mL, 12,5 mmol, 2,5 eq.) y dioxano (14 mL) enfriada hasta 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, la fase orgánica se lavó con agua y se secó en MgSO₄. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano - metanol (de 98:2 a 90:10) para proporcionar **21** (1,90 g, 89%) como un sólido blanco.
- 15

Etapa B: Preparación de 22



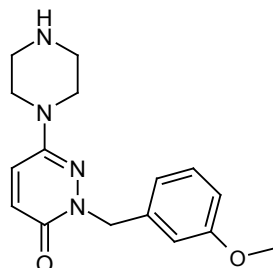
Como se describió para el compuesto **17**, **22** se obtuvo a partir de **21** (1,9 g, 4,51 mmol, 1,0 eq.) y acetato de sodio (1,1 mg, 13,0 mmol, 3,0 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con diclorometano - metanol (95:5) para proporcionar **22** (1,25 g, 96%) como un sólido amarillo.

5 Etapa C: Preparación de 23



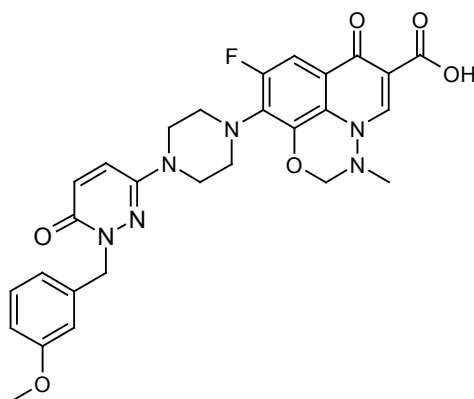
10 Siguiendo el procedimiento general F, **23** se obtuvo a partir del compuesto **22** (160 mg, 0,39 mmol, 1,0 eq.) y 3-metoxibencilbromuro (111 μ L, 0,078 mmol, 2,0 eq.) y K_2CO_3 (1,10 g, 0,79 mmol, 2,0 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndolo con ciclohexano - etilacetato (de 5:5 a 0:1) para proporcionar **23** (100 mg, 48%).

Etapa D: Preparación de 24



15 Se añadió piperidina (1mL) a una disolución de **23** (823 mg, 1,17 mmol, 1,0 eq.) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyéndola con diclorometano - metanol (de 95:5 a 80:20) para proporcionar **24** (300 mg, 60%) como un aceite incoloro.

Etapa E: Preparación de 25



20 Como se describió para el compuesto **20a**, **25** se obtuvo a partir de **24** (300 mg, 0,99 mmol, 2,0 eq.), piridina (4 mL), N-metilmorfolina (0,2 mL, 4,0 mmol, 4,0 eq.) y TNOC (140 mg, 0,50 mmol, 1,0 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía de capa fina para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 28%) como un sólido amarillo.

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

EM (ESI+) (+0,1% HCOOH): 563,15 $[C_{28}H_{27}FN_6O_6+H]^+$ (m/z)

Tf = 245°C-247°C

30

PROTOCOLO DE ENSAYO DE ACTIVIDAD ANTI-INFECCIOSA

a. Objetivo del estudio y elección de cepas

5 Para evaluar la actividad anti-infecciosa, se pone en práctica un ensayo para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de las moléculas sintetizadas. Este ensayo comparativo, usando una fluoroquinolona de referencia, mide las concentraciones mínimas inhibitorias para la referencia principal y bacterias in-situ, aisladas de las patologías humanas y animales (caninas, felinas, bobinas o porcinas). Estas bacterias representan poblaciones resistentes diferentes frente a las fluoroquinolonas para cada especie bacteriana seleccionada y proceden de la colección privada del solicitante o referencias ATTC, *M. haemolytica* (2); *B. bronchiseptica*; *P. aeruginosa* (2); *E. coli* (3); *S. aureus* (3); *S. uberis*; *M. bovis* and *bovirhinis*; *C. perfringens*.

b. Metodología experimental para la determinación de la CMI

15 La determinación de la CMI se lleva a cabo por microdilución en un medio líquido. El método usado para las bacterias aeróbicas y anaeróbicas se basa en las directrices del documento M31-A (mayo de 2002) del CLSI (NCCLS) "Performance Standards for Antimicrobial Disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals" ("Métodos estandarizados para la determinación de la sensibilidad antimicrobiana en bacterias aisladas de animales: ensayo de difusión en discos y ensayo de dilución"). El método usado para los micoplasmas se basa en las directrices del documento M31-A (mayo de 2002) del CLSI (NCCLS) y en el artículo de F. Poumarat y J.L. Martel.

20 Para cada molécula, las concentraciones que se ensayarán frente a las cepas son:

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

25 Se realizaron controles para cada ensayo.

Los resultados aceptables de estos controles validan los resultados obtenidos para cada molécula.

c. RESULTADOS

30 Los resultados obtenidos para cada una de las moléculas se resumen en forma de tabla para:

- Evaluar el comportamiento intrínseco de la molécula
- Facilitar una comparación entre moléculas
- Analizar los datos obtenidos respecto a la referencia.

TABLA I (CMI µg/ml)

35

Compuesto de ejemplo	Man hae s	Man hae r	Bor bron	Pse aer s	Pse aer r	E coli	Str ube
7	0,03	4	0,5	1	8	0,06	0,5
6	0,06	16	1	2	32	0,12	1
8	0,03	8	0,5	0,5	8	0,03	0,5
9	0,03	4	0,25	0,5	8	0,03	0,5

TABLA I (MCI µg/ml) (continuación)

Compuesto de ejemplo	Sta aur s	Sta aur r	Myc bov	Clo per
7	0,25	16	1	0,25
6	0,25	16	1	0,5
8	0,25	16	1	0,25
9	0,12	8	0,5	0,5

40

TABLA II (CMI µg/ml)

Compuesto de ejemplo	Man hae s	Man hae r	Bor bron	Pse aer s	Pse aer r	E coli	Str ube
5	0,25		>1	>1		1	1
2	0,25		>1			>1	2
1	1		>1			>1	2
4	0,25		2			>1	0,5
3	0,5		2			>1	1

TABLA II (CMI µg/ml) (continuación)

Compuesto de ejemplo	Sta aur s	Sta aur r	Myc bov	Clo per
5	0,06	4	0,5	<0,03
2	0,12	8	1	0,25
1	0,25	16	0,5	0,5
4	0,06	4	0,5	0,25
3	0,25	16	2	0,5

Nombres de las bacterias:

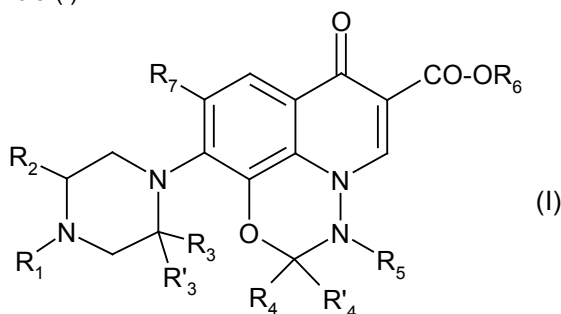
5 Man hae = Mannheimia haemolytica,
 Pse aer = Pseudomonas aeruginosa,
 E. coli = Escherichia coli,
 Sta aur = Staphylococcus aureus,
 Clo per = Clostridium perfringens

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

10

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de fórmula (I):

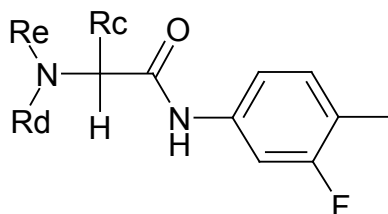


5 en la que:

10 R_1 y R_2 forman un ciclo de carbono de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo Ra y/o por dos grupos Rb y R'b unidos al mismo átomo de carbono, Ra representa un hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{10}), aralquilo (C_7-C_{12}), OH, alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo O- (C_6-C_{10}), aralquilo O- (C_7-C_{12}) o NRR'; R y R' representan juntos una cadena de carbono (C_3-C_6) posiblemente interrumpida por un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S y opcionalmente sustituida por 1 ó 2 alquilos (C_1-C_6) lineales o ramificados; o R y R', idénticos o diferentes, representan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_6); o R representa hidrógeno y R' representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 alquilos (C_1-C_6) lineales o ramificados; Rb y R'b, idénticos o diferentes, representan hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{10}) o aralquilo (C_7-C_{12}); o Rb y R'b forman un carbonilo;

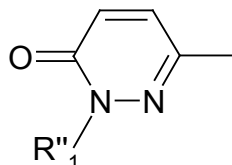
15 o R_1 representa un radical CO-R'1, en el que R'1 representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 alquilos (C_1-C_6) lineales o ramificados, y R_2 representa hidrógeno;

20 o R_1 representa un radical de fórmula:



25 en la que Rc representa un alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por un miembro del grupo constituido por COOH, COORf, NH_2 , alquilo NH- (C_1-C_6) lineal o ramificado, dialquilo N- (C_1-C_6) lineal o ramificado y alquilo NH-CO (C_1-C_6) lineal o ramificado, Rf representa un alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, Rd representa hidrógeno o alquilo CO- (C_1-C_6) lineal o ramificado y Re representa hidrógeno, o Rc y Re forman un anillo de pirrolidina y Rd se define como anteriormente, y R_2 representa hidrógeno;

30 o R_1 representa un radical de fórmula:



35 en la que R''_1 representa un alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido por COOH, COORf, Rg o CORg, Rf se define como anteriormente, Rg representa un grupo morfolino, tiomorfolino o piperacino posiblemente sustituido por un alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, o Rg representa fenilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 miembros del grupo constituido por halógeno, CF_3 , alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado y alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, o Rg representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 alquilos (C_1-C_6) lineales o ramificados, y R_2 representa hidrógeno;

40 R_3 representa hidrógeno, $-(CH_2)_m-NRR'$, $-(CH_2)_m-OR$, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_6), o R_3 representa arilo (C_6-C_{10}) o aralquilo (C_7-C_{12}) o un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, todos estando posiblemente sustituidos por halógeno, CF_3 , alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado y alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, m es 0, 1 ó 2 y R y R' se definen como anteriormente y R'_3 representa hidrógeno,

45 o R_3 y R'_3 representan alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o forman un espiroanillo (C_3-C_6);

R₄ y R'₄, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por de 1 a 3 halógenos, o R₄ representa un grupo alcóxicarbonilo (C₁-C₆) lineal o ramificado y R'₄ representa hidrógeno;

R₅ representa un metilo opcionalmente sustituido por de uno a tres halógenos;

5 R₆ representa hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un aralquilo (C₇-C₁₂);

R₇ representa hidrógeno, flúor, NO₂, CF₃ o CN;

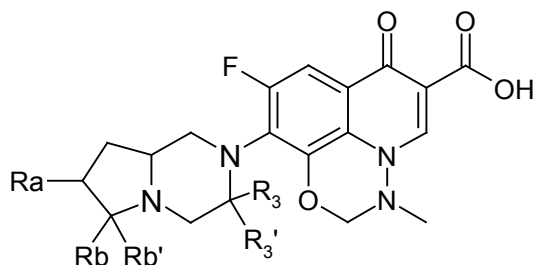
en forma de mezclas de enantiómeros o de un único enantiómero,

así como sus sales de adición con ácidos minerales y orgánicos y sus sales con bases minerales u orgánicas.

10 2. Los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en los que R₄, R'₄ y R₆ representan hidrógeno, R₅ representa un metilo y R₇ representa flúor.

3. Los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en los que R₁ y R₂ forman un ciclo de carbono de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

15 4. Los compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R₁ y R₂ forman un ciclo de carbono de 5 ó 6 miembros, representados por la fórmula (I₁).

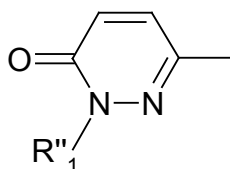


(I₁)

20 en la que Ra, Rb y R'b, R₃ y R'₃ se definen como en la reivindicación 1.

5. Los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en los que R₁ representa un radical CO-R'₁, en el que R'₁ representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 alquilos (C₁-C₆) lineales o ramificados, y R₂ representa hidrógeno.

25 6. Los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en los que R₁ representa un radical de fórmula:



30 en la que R''₁ representa un radical alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido por COOH, COORf, Rg o CORg, Rf representa un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, Rg representa un grupo morfolino, tiomorfolino o piperacino, posiblemente sustituido por un radical alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o Rg representa un fenilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 miembros del grupo constituido por halógeno, CF₃, alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado y alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, o Rg representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 alquilos (C₁-C₆) lineales o ramificados, y R₂ representa hidrógeno.

35 7. Cualquiera de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, cuyos nombres se exponen a continuación:

45 ácido 8-fluoro-3-metil-9-(octahidro-pirido[1,2-a]piracin-2-il)-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

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

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

50 ácido 8-fluoro-9-(R)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

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

55 ácido 9-[4-(2,3-dihidro-tiazol-4-carbonil)-piperacin-1-il]-8-fluoro-3-metil-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

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

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

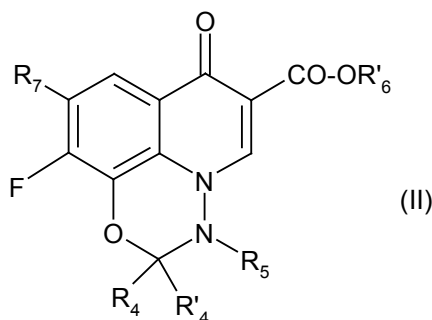
5 ácido 8-fluoro-9-[4-(furan-2-carbonil)-piperacin-1-il]-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

ácido 8-fluoro-3-metil-9-{4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridacin-3-il]-piperacin-1-il}-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico,

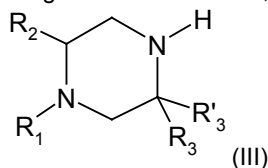
10 ácido 8-fluoro-9-{4-[1-(3-metoxi-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridacin-3-il]-piperacin-1-il}-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3,3a-diaza-fenaleno-5-carboxílico, así como sus sales.

8. Método para la preparación de los compuestos de fórmula (I) como se definen en la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula (II):

15



en la que R₄, R'₄, R₅ y R₇ son como se definen en la reivindicación 1 y R'₆ tiene los valores de R₆ definidos en la reivindicación 1 o representa otro grupo que protege la función carboxi, se trata con un compuesto de fórmula (III) :



20 en la que R₁, R₂, R₃ y R'₃ son como se definieron anteriormente, en presencia de una base; a continuación, si es adecuado, se eliminan los grupos protectores presentes y, si se desea, se esterifica el grupo carboxi mediante la acción de un alcohol, y el compuesto de fórmula (I) se salifica.

25 9. Como medicamentos, los productos de fórmula (I) como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5 ó 6, así como sus sales con ácidos y bases farmacéuticamente aceptables.

10. Como medicamentos, los productos de fórmula (I₁) como se definen en la reivindicación 4, así como sus sales con ácidos y bases farmacéuticamente aceptables.

30 11. Como medicamentos, los productos de fórmula (I) como se definen en la reivindicación 7, así como sus sales con ácidos y bases farmacéuticamente aceptables.

12. Composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, al menos un medicamento según las reivindicaciones 9, 10 y 11.