

32  
29  
Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 00074929 00000001 Folios: 51  
Fecha (PRD): 2000-12-28 16:07:39  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.-Solicitud de Patente de  
Invención para "OXAZINQUINOLONAS UTILES EN EL  
TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES".-Clase A.61.-  
Expediente número 00-074..929.

1. Me refiero a mi solicitud de 3 de Octubre de 2000 y al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado el 30 de Noviembre del mismo año.

2. Anexas me permito presentar a usted:

- (1) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de la fórmula química característica del invento, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial; y
- (2) Copia auténtica debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud estadinense número 60/157,742 de 5 de Octubre de 1999, junto con su traducción simple número 315 correspondiente a dicho documento.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA  
T.P. 10.784  
Código 231



| Expediente No |                            | 06.074.929     |  | No de Folio |
|---------------|----------------------------|----------------|--|-------------|
| Item          |                            | No de unidades |  |             |
| 1             | CD                         |                |  |             |
| 2             | DVD                        |                |  |             |
| 3             | REVISTA                    |                |  |             |
| 4             | LIBRO                      |                |  |             |
| 5             | PERIODICO                  |                |  |             |
| 6             | DISQUETES                  |                |  |             |
| 7             | SOBRE DE MANILA            | x              |  |             |
| 8             | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA  |                |  |             |
| 9             | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO |                |  |             |
| 10            | OTROS:                     |                |  |             |

Observaciones:

contiene arte final

**TRADUCCION No. 315**

**LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES.  
TRANSMISION DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE. INVENCION:  
OXAZINOQUINOLONAS UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES  
VIRALES.**

---

**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

**A TODOS A QUIENES LLEGUE EL PRESENTE, SALUDO:**

**DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS**

**Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos**

**Octubre 18, 2000**

**EL PRESENTE CERTIFICA QUE EL DOCUMENTO ANEXO ES FIEL COPIA  
TOMADA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE  
LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE  
PATENTE IDENTIFICADA MAS ABAJO QUE CUMPLIO CON LOS REQUISITOS  
PARA QUE SE LE OTORGUE UNA FECHA DE REGISTRO DE ACUERDO CON  
35 USC 111.**

**SOLICITUD DE MARCA: 60/157,742**

**FECHA DE REGISTRO: Octubre 05, 1999**

**Por la autoridad del COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS**

Firmado: **T. WALLACE**

Funcionario que certifica

Sello en papel dorado de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América

**Caso No.: 6256**

**CARATULA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE**

Certificado de Correo Expreso (37 CFR 1.10)

"Correo Expreso" No. EM177638914 US

Fecha de Depósito: Octubre 5, 1999

Firmado: **Julie K. Lyons**  
Asistente Legal

Comisionado de Patentes y Marcas  
Washington, DC 20231

**TRANSMISION DE UNA SOLICITUD PROVISIONAL  
DE ACUERDO CON CFR 1.53(c)**

Señor:

La presente es una solicitud de registro de una SOLICITUD PROVISIONAL de acuerdo con 37 CFR 1.53(c). La solicitud se titula *OXAZINOQUINOLONAS UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES*, nuestro Caso Número: 6256, y consta de:

- [16] páginas de Especificaciones
- [ 2 ] páginas de Reivindicaciones
- [ 0 ] páginas de Dibujos
- [ 0 ] páginas de Listas de Secuencias

[ 1 ] página de Resumen

☐ Se anexa un disco que contiene secuencias de nucleótidos y/o amino ácidos en un formato leíble en computador. El contenido de la secuencia que aparece en la solicitud es el mismo del documento del disco. (37 CFR 1.821(f) y MPEP 2422.06).

☒ El nombre y dirección de residencia del inventor(es) se dan en la Hoja anexa de Información del Inventor.

☐ Como se dispone en 37 CFR 1.41(a)(3), en lugar de dar los nombres de los inventores en este momento, el identificador del solicitante es: PNU.

Esta solicitud se está enviando por Correo Expreso de acuerdo con 37 CFR 1.10 y el certificado requerido aparece más arriba.

**AUTORIZACION DE CUENTA DE DEPOSITO ESPECIFICA.** Favor cargar a mi Cuenta de Depósito Número 21-0718 el monto de los derechos totales de Solicitud Provisional para una entidad grande (\$150.00 o la suma mayor o menor que el Comisionado requiera). Se incluyen copias por triplicado de esta hoja con este fin.

El suscrito por el presente solicita que toda la correspondencia y las comunicaciones telefónicas en relación con esta solicitud se dirijan al suscrito a la dirección de correo y número telefónico que aparece más abajo.

Respetuosamente,

Firmado: Lucy X. Yang, Apoderado Fecha: 10-5-99

Registro No. 40,259

Pharmacia & Upjohn Company  
Global Intellectual Property  
301 Henrietta Street  
Kalamazoo, Michigan 49 001

Teléfono No. (616) 833-9536 o (616) 833-9500

Telefax No. (616) 833-8897 o (616) 833-2316

**Anexos:**

☒ Solicitud de Patente

☐ Disco que contiene Listas de secuencias de Nucleoide y/o amino  
ácidos.

☒ Hoja de Información del Inventor

HOJA DE INFORMACION DEL INVENTOR

Nombre completo del único inventor o primer inventor: Steven Ronald Turner  
1713 Banbury Road  
Kalamazoo, Michigan 49001  
Ciudadanía: USA

Nombre completo del Segundo Inventor: Suvit Thaisrivongs  
5695 Swallow  
Kalamazoo, Michigan 49002  
Ciudadanía: USA

## OXAZINQUINOLONAS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES

### CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención provee derivados de oxazinquinolona que tienen un anillo que une la posición 4 (N-4) con la posición 11 (C-11) y, más específicamente, provee compuestos de la fórmula (I) que se describen más adelante. Estos compuestos son útiles como agentes antivirales, en particular, como agentes contra la familia herpesvirus.

### FUNDAMENTO DE LA INVENCION

Los herpesvirus comprenden a una gran familia de virus ADN bicatenarios. Son también la fuente de las enfermedades virales más comunes en el hombre. Se ha demostrado que ocho de los herpesvirus, el virus del herpes simple tipo 1 y tipo 2 (HSV-1 y HSV-2), el virus de la varicela-zóster (VZV), el citomegalovirus humano (HCMV), el virus de Epstein-Barr (EBV) y los herpesvirus humanos 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7 y HHV-8) infectan a los seres humanos.

El HSV-1 y el HSV-2 producen lesiones herpéticas en los labios y órganos genitales, respectivamente. También producen ocasionalmente infecciones oculares y encefalitis. El HCMV produce defectos de nacimiento en niños y una variedad de enfermedades en pacientes inmunodeprimidos tales como retinitis, neumonía y enfermedad gastrointestinal. El VZV es el agente causante de la varicela y herpes zóster. El EBV produce la mononucleosis infecciosa. Puede producir también linfomas en pacientes inmunodeprimidos y se ha asociado con el linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo y enfermedad de Hodgkins. El HHV-6 es el agente causante de roséola y puede estar asociado con esclerosis múltiple y el síndrome de fatiga crónica. No se ha definido la asociación de HHV-7 con una enfermedad, pero puede estar involucrado en ciertos casos de roséola. El HHV-8 se ha asociado con sarcoma de Kaposi, linfomas ubicados en cavidades corporales y mieloma múltiple.

Debido a la posición singular del sustituyente cloro en el N-fenilmetilo de la fórmula I que se describe a continuación, los compuestos de la presente invención exhiben una actividad inesperada contra infecciones por herpesvirus a las que se hace referencia anteriormente, en particular, la infección por citomegalovirus humano.

## DIVULGACIÓN DE INFORMACIÓN

La Patente de E.U.A. 5.792.774 divulga oxazin-1,4-dihidro-4-oxoquinolinas útiles en el tratamiento de un gran número de enfermedades moduladas por el factor de necrosis tisular (TNF) o fosfodiesterasa IV, incluyendo las infecciones por citomegalovirus (CMV).

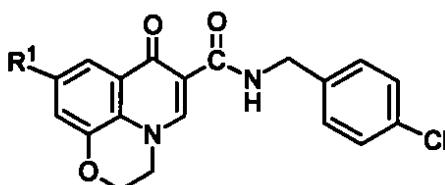
La Patente de E.U.A. 4.847.373 divulga ácidos 1,8-unido-4-quinolin-3-carboxílicos útiles como agentes antibacterianos.

La Patente de E.U.A. 5.583.135 divulga derivados heterotricíclicos que tienen una fuerte actividad inmunomoduladora, actividad antiinflamatoria y actividad anticancerosa.

El extracto de la Patente Japonesa JP 10324631-A divulga al inhibidor de la producción de anticuerpos IgE que comprende un derivado de pirido(1,2,3-de)1,4-benzoxazina o de pirido(1,2,3-de)-1,4-benzotiazina.

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee un compuesto de la fórmula I,



I

en donde R¹ es C<sub>1-6</sub> alquilo, substituido opcionalmente con -OH, -OC<sub>1-4</sub> alquilo o het;

en donde C<sub>1-6</sub> alquilo está opcionalmente insaturado en forma parcial;

en donde het es un radical de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido de oxígeno, azufre y N; o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato, solvato, tautómero, isómero óptico o derivado prodroga del mismo.

En otro aspecto, la presente invención provee también:

una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable (la composición preferiblemente contiene una cantidad antiviral eficaz del compuesto o la sal),

un método para tratar o prevenir una infección por herpesvirus, que consiste en administrar a un mamífero (por ej., un ser humano) que necesita de dicho tratamiento, un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en tratamientos médicos (por ej., el tratamiento o prevención de una infección por herpesvirus),

el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una infección por herpesvirus en un mamífero (por ej., un ser humano) y

un método para inhibir una ADN polimerasa viral, que consiste en poner en contacto (*in vitro* o *in vivo*) la polimerasa con una cantidad inhibitoria eficaz de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención provee también nuevos intermediarios y procesos aquí divulgados que son útiles para preparar los compuestos de la fórmula I.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Para los fines de la presente invención, el contenido de átomos de carbono de los distintos radicales que contienen hidrocarburos se indica por un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono del radical, es decir, el prefijo  $C_{i-j}$  indica un radical de átomos de carbono del entero "i" al entero "j" inclusive. Por ejemplo,  $(C_{1-3})$ alquilo se refiere al alquilo de uno a tres átomos de carbono inclusive, o metilo, etilo, propilo e isopropilo, las formas de cadena recta y ramificada de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se nombran de acuerdo con el sistema de nomenclatura de la IUPAC (Inter Union Pure & Applied Chemistry) o CAS (Chemical Abstract Services).

El término " $C_{1-6}$ " se refiere a un grupo alquilo que tiene uno a seis átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y sus formas isómeras.

Un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros incluye al piridinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, imidazolilo o pirrolilo.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que poseen la eficacia y propiedades biológicas del compuesto parental y que no son biológicamente o de otro modo indeseables.

Los compuestos de la invención pueden tener un centro quiral y se pueden aislar en forma ópticamente activa y racémica. Deberá entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, tautómera o estereoisómera, o mezclas de las mismas.

Los valores específicos y preferidos enumerados a continuación para los radicales, substituyentes y rangos, se mencionan solamente para ilustración; no excluyen a otros valores definidos u otros valores dentro de los rangos definidos para los radicales y substituyentes.

Específicamente,  $C_{1-6}$  alquilo puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, pentilo, 3-pentilo, hexilo o heptilo; het puede ser pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazina.

Un valor específico para  $R^1$  es  $C_{1-6}$  alquilo, el cual puede estar parcialmente insaturado y está opcionalmente substituido por oxhidrilo o het.

Un valor específico para  $R^1$  es propilo.

Un valor específico para  $R^1$  es 3-hidroxipropilo.

Un valor específico para  $R^1$  es 3-hidroxi-1-propinilo.

Un valor específico para  $R^1$  es 4-morfolinilmetilo.

Ejemplos de la presente invención son:

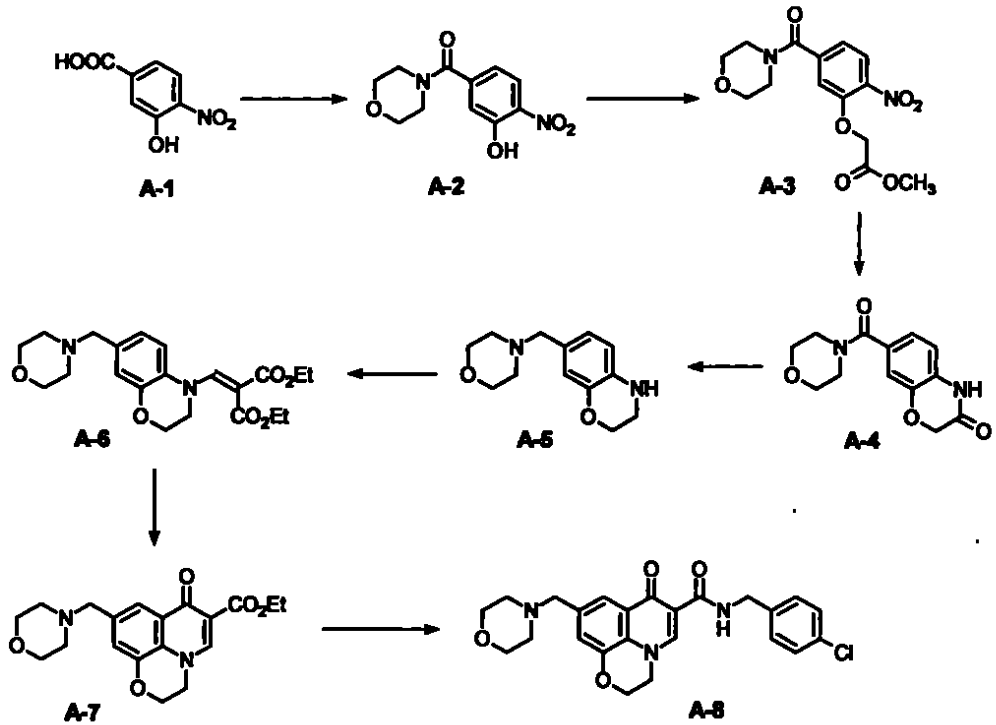
- a. N-(4-clorobencil)-9-(4-morfolinilmetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida,
- b. N-(4-clorobencil)-9-(3-hidroxi-1-propinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida,
- c. N-(4-clorobencil)-9-(3-hidroxipropil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida o
- d. N-(4-clorobencil)-7-oxo-9-propil-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida.

Los siguientes Cuadros A y B describen la preparación de los compuestos de la fórmula I de la presente invención. Todos los materiales de inicio se preparan por los procedimientos descritos en estos cuadros, por procedimientos bien conocidos por un técnico con conocimiento común en química orgánica o se pueden obtener comercialmente. Todos los compuestos finales de la presente invención se preparan por los procedimientos descritos en estos cuadros o por procedimientos análogos a los mismos que serían bien conocidos por un técnico con conocimiento

común en química orgánica. Todas las variables usadas en los cuadros se definen a continuación o en las reivindicaciones.

En el Cuadro A, el ácido A-1 (ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico) se hace reaccionar con cloruro de tionilo para dar el cloruro de ácido correspondiente, el cual se trata entonces con morfolina para dar la amida A-2. La alquilación del grupo oxhidrilo fenólico se obtiene usando bromoacetato de metilo y carbonato de potasio en acetona a reflujo para dar A-3. La reducción del grupo nitro usando hidrógeno gaseoso y paladio catalítico, seguido por ciclización térmica del éster amino intermediario produce la lactama A-4. La reducción de la lactama con hidruro de aluminio y litio produce la amina A-5. La reacción de la amina con etoximetilenmalonato de dietilo produce A-6, el cual se calienta con ácido polifosfórico o una solución de pentóxido de fósforo en ácido metanosulfónico para efectuar la ciclización a éster tricíclico A-7. La aminólisis del éster con *p*-clorobencilamina a 150°C produce la amida A-8.

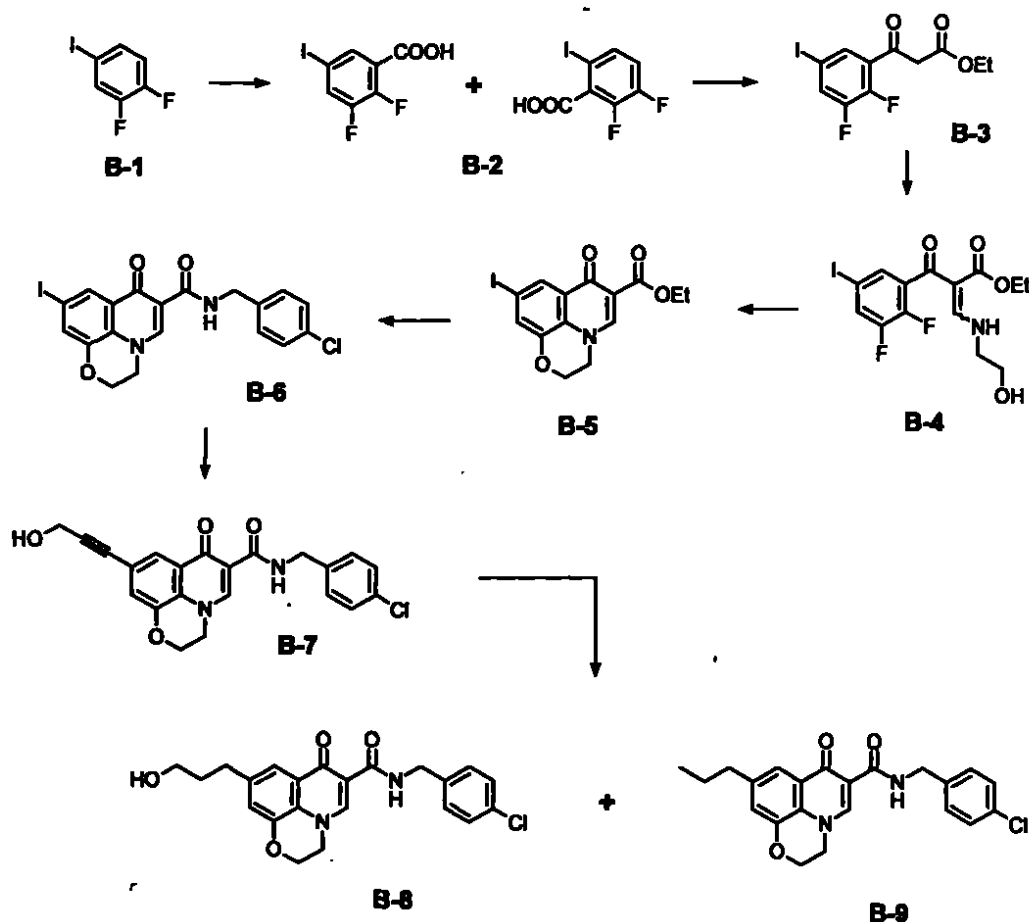
CUADRO A



En el Cuadro B, la desprotonación de B-1 (3,4-difluoroyodobenceno) con litiodiisopropilamida en tetrahidrofurano, seguido por enfriamiento del anión con dióxido de carbono, produce la mezcla regioisomérica de ácidos B-2. La activación de la mezcla de ácidos con carbonildiimidazol, seguida por reacción del imidazoluro con trimetilsililmalonato de etilo en presencia de

una base produce el  $\beta$ -cetoéster único B-3. El tratamiento sucesivo del  $\beta$ -cetoéster con ortoformiato de trietilo y etanolamina produce el compuesto B-4, el cual se cicliciza usando carbonato de potasio en dimetilformamida para dar el éster tricíclico B-5. La aminólisis del éster etílico con *p*-clorobencilamina produce la amida B-6, la cual se convierte en el derivado alquino B-7 por acoplamiento catalizado con paladio (II) del yoduro con alcohol propargílico. La hidrogenación catalítica del alquino usando hidrógeno gaseoso y platino en carbón produce el compuesto hidroxipropilo B-8 y el análogo *n*-propilo B-9.

# CUADRO B



Será aparente para los expertos en la materia que los procedimientos sintéticos descritos son simplemente representativos y que los técnicos con conocimiento común en química orgánica conocen procesos sintéticos alternativos.

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles como agentes antivirales. Por lo tanto, estos compuestos son útiles para combatir infecciones virales en animales, incluyendo el hombre. Específicamente, estos compuestos tienen actividad antiviral contra el herpesvirus citomegalovirus (CMV). Estos compuestos también son activos contra otros herpesvirus, tales como el virus de la varicela-zóster, el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes simple y el herpesvirus humano tipo 8 (HHV-8).

Además, a pesar que muchos de los compuestos de la presente invención han demostrado actividad contra la CMV polimerasa, estos compuestos pueden ser activos contra los citomegalovirus por éste u otros mecanismos de acción. Por lo tanto, la descripción que aparece a continuación de la actividad de estos compuestos contra la CMV polimerasa no tiene por fin limitar la presente invención a un mecanismo específico de acción.

Los compuestos de la presente invención han demostrado actividad en uno o más de los ensayos que se describen a continuación. Todos estos ensayos son indicativos de la actividad de un compuesto y por lo tanto de su uso como agente antiviral.

El ensayo de la HCMV polimerasa se realiza usando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) que se describe en varias referencias, tales como N.D. Cook, et al., Pharmaceutical Manufacturing International, páginas 49-53 (1992); K. Takeuchi, Laboratory Practice, edición de septiembre (1992); la Patente de E.U.A. No. 4.568.649 (1986); todas las cuales se incorporan aquí por referencia. Las reacciones se efectúan en placas de 96 hoyos. El ensayo se realiza en un volumen de 100 µl con 5,4 mM de HEPES (pH 7,5), 11,7 mM de KCl, 4,5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0,36 mg/ml de albúmina de suero bovino (ASB) y 90 nM de <sup>3</sup>H-dTTP. Los ensayos se efectúan con o sin CHAPS (1-propanosulfonato de 3-[(3-colamidopropil)-dimetilamonio]-) a una concentración final de 2 mM. La HCMV polimerasa se diluye en solución tampón para dilución de enzima que contiene glicerina al 50%, 250 mM de NaCl, 10 mM de HEPES (pH 7,5), 100 µg/ml de ASB y azida de sodio al 0,01%. La HCMV polimerasa, que se expresa en células de SF-9 infectadas con baculovirus recombinante y se purifica de acuerdo a procedimientos que aparecen en la literatura, se agrega al 10% (o 10 µl) del volumen de la reacción final, es decir 100 µl. Los compuestos se diluyen en sulfoxido de dimetilo (SODM) al 50% y a cada hoyo se le agregan 10 µl. Los hoyos control contienen una concentración equivalente de SODM. A no ser que se indique lo contrario, las reacciones se inician agregando 6 nM de plantilla/cebador de poli(dA)-oligo(dT) biotinilado a las mezclas de reacción que contienen enzima, sustrato y compuestos de interés. Las placas se incuban en un baño de agua a 25°C ó 37°C y se terminan agregando 40 µl/reacción de EDTA

0,5M (pH 8) por hoyo. Las reacciones se terminan dentro del lapso durante el cual la incorporación del sustrato es lineal y varía dependiendo de la enzima y las condiciones usadas, es decir, 30 min para la HCMV polimerasa. Después de terminar la reacción, se agregan 10 µl de perlas de estreptavidina-SPA (20 mg/ml en PBS/glicerina al 10%). Las placas se incuban 10 min. a 37°C, después se equilibran a la temperatura ambiente y se cuentan en un aparato Packard Topcount. Se realizan las regresiones lineares y se calculan las CI<sub>50</sub> (concentraciones inhibitorias del 50% de la enzima) usando un programa de computadora.

Una versión modificada del ensayo de HCMV polimerasa antedicho se realiza como se describe anteriormente, pero con los cambios siguientes: Los compuestos se diluyen en SODM al 100% hasta la dilución final en solución tampón de ensayo. En el ensayo previo, los compuestos se diluyen en SODM al 50%. A la solución tampón de polimerasa se agrega 4,5 mM de ditioterotol (DTT). Además se usa un lote distinto de CMV polimerasa, lo cual parece ser más activo y da como resultado una reacción de polimerasa más rápida. Los resultados del análisis de los compuestos de la presente invención por este ensayo aparecen en la Tabla 1 que aparece a continuación. Otros ensayos de polimerasa viral se realizan usando procedimientos similares a los antes descritos.

Los compuestos de la presente invención se administran en una composición farmacéutica que contiene al compuesto en combinación con un excipiente adecuado, siendo las composiciones útiles para combatir infecciones virales. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto apropiado para uso antiviral se preparan por métodos convencionales y contienen excipientes que son bien conocidos en la materia. Un compendio generalmente reconocido de tales métodos e ingredientes aparece en Remington's Pharmaceutical Sciences por E.W. Martin (Mark Publ. Co., 15th Ed., 1975), que se incorpora aquí por referencia al mismo.

Los compuestos de la presente invención se administran por vía parenteral (por ejemplo, por inyección intravenosa, intraperitoneal o intramuscular), tópica, oral o rectal, dependiendo de si la preparación se usa para tratar infecciones virales internas o externas.

Para infecciones internas, las composiciones se administran por vía oral o parenteral en concentraciones de dosis, calculadas como la base libre, de alrededor de 0,1 a 300 mg/kg, preferiblemente 1,0 a 30 mg/kg de peso corporal del mamífero, y se usan en el ser humano en una forma posológica unitaria que se administra una a cuatro veces al día en una cantidad de 1 a 1000 mg por dosis unitaria.

48  
45

Para administración parenteral o para administración en forma de gotas, por ejemplo en infecciones oculares, los compuestos se presentan en solución acuosa en una concentración de alrededor de 0,1 a 10%, más preferiblemente de alrededor de 0,1 a 7%. La solución puede contener otros ingredientes, tales como sustancias emulsivas, antioxidantes o soluciones tampón.

El plan exacto para la administración de los compuestos y composiciones que se divulgan en esta patente dependerá necesariamente de las necesidades del sujeto individual que se trata, el tipo de tratamiento y, por supuesto, el juicio del médico.

TABLA 1

| CI <sub>50</sub> (μM) de la polimerasa |       |      |      |
|----------------------------------------|-------|------|------|
| Ejemplo No.                            | HCMV  | HSV  | VZV  |
| 1                                      | 0,48  | --   | --   |
| 2                                      | 1,2   | --   | --   |
| 3A                                     | <0,31 | 0,44 | 0,21 |
| 3B                                     | 1,8   | --   | --   |

El símbolo "--" se refiere a los datos no determinados

Los compuestos de la presente invención y su preparación se entenderán mejor en conexión con los siguientes ejemplos, los cuales se presentan solamente como ilustración y no son de ninguna manera una limitación del alcance de la invención.

EJEMPLOS

Preparación 1 (3-Hidroxi-4-nitrofenil)(4-morfolinil)metanona (A-2 del Cuadro A)

A una mezcla revuelta de 55,0 g de ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico en 600 ml de diclorometano se le agregan 35 ml de cloruro de tionilo y 5,0 ml de dimetilformamida. La mezcla se revuelve y se refluja con eliminación de humedad durante 1-2 horas, momento en el cual la solución se vuelve repentinamente límpida. Se continúa refluja durante una hora más y se eliminan entonces los productos volátiles a presión reducida. El aceite ámbar residual se disuelve en diclorometano (200 ml), se agrega tolueno (200 ml) y la solución se concentra de nuevo a presión reducida. El aceite ámbar resultante se disuelve en 300 ml de diclorometano y a esta solución revuelta y enfriada hasta 0°C, se le agrega gota a gota 65 ml de morfolina en 200 ml de diclorometano. La mezcla resultante se revuelve hasta el día siguiente, se lava entonces con agua

que contiene suficiente HCl 6N para acidificar la fase acuosa. La fase acuosa se extrae con una porción más (100 ml) de diclorometano, y los extractos combinados se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentran a presión reducida para dar un sólido anaranjado. La recrystalización de acetato de etilo en heptano (1:3) produce 70,34 g de compuesto del título.

Punto de fusión 105,5-106,5°C

$^1\text{H}$  RMN (resonancia magnética nuclear) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,40, 3,64, 3,79, 7,01, 7,18, 8,18, 10,63 ppm

HRMS (espectroscopia de masa de alta resolución) (FAB) calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}_1$  253,0824, hallado 253,0832.

Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 52,38; H, 4,80; N, 11,11; hallado: C, 52,46; H, 4,85; N, 11,11.

**Preparación 2      2-[5-(4-Morfolinilcarbonyl)-2-nitrofenoxi]acetato de metilo (A-3 del Cuadro A)**

Se revuelve una mezcla de 70,05 g de (3-hidroxí-4-nitrofenil)(4-morfolinil)metanona de la Preparación 1, 42,2 g de carbonato de potasio anhidro y 28,9 ml de bromoacetato de metilo en 700 ml de acetona y se refluja durante 5 horas. Los disolventes se eliminan entonces a presión reducida y el sólido residual se divide por partición entre diclorometano (300 ml) y agua (300 ml) conteniendo suficiente HCl 6N para acidificar la fase acuosa. La fase acuosa se extrae con una porción más (100 ml) de diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentran a presión reducida. La recrystalización del residuo de acetato de etilo y heptano produce 85,53 g de compuesto del título.

P.F. 140,5-142°C

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,40, 3,63, 3,78, 3,81, 4,83, 7,04, 7,11, 7,90 ppm

IR 1759, 1637, 1608, 1591, 1525, 1436, 1303, 1213, 1114, 842  $\text{cm}^{-1}$ .

Anál. Calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$ : C, 51,85; H, 4,97; N, 8,64; Hallado: C, 51,87; H, 5,06; N, 8,61.

**Preparación 3      7-(4-Morfolinilcarbonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (A-4 del Cuadro A)**

El 2-[5-(4-morfolinilcarbonyl)-2-nitrofenoxi]acetato de metilo de la Preparación 2 (85,2 g) se hidrogena en dos tandas. Aproximadamente la mitad del compuesto se agita en 600 ml de metanol con 1 g de paladio al 5% en carbón bajo 20 lb/pulg<sup>2</sup> de  $\text{H}_2$ . La agitación bajo hidrógeno se continúa durante 1 hora después de cesar la captación de hidrógeno. La mezcla de reacción combinada de estas dos reducciones se refluja bajo argón durante 5 horas, después se enfría a

35°C y se filtra por un lecho de Celite. La concentración del filtrado a presión reducida produce un residuo sólido blanco amarillento que se recrystaliza de 800 ml de acetonitrilo para dar 62,32 g de compuesto del título.

P.F. 185,5-187,5°C

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,70, 4,64, 6,89, 7,03, 9,66 ppm

IR 1705, 1617, 1461, 1432, 1284, 1114, 1025, 729 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> +H<sub>1</sub> 263,1031, hallado 263,1025.

Anál. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 59,54; H, 5,38; N, 10,68; hallado: C, 59,29; H, 5,40; N, 10,63.

#### Preparación 4 7-(4-Morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (A-5 del Cuadro A)

A una suspensión helada de 26,2 g de 7-(4-morfolinilcarbonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona de la Preparación 3 en 350 ml de tetrahidrofurano seco bajo argón se le agrega en porciones 7,6 g de hidruro de aluminio y litio. La mezcla total se revuelve mientras se deja aumentar lentamente la temperatura de la reacción hasta la ambiente a medida que se funde el hielo en el baño de enfriamiento. La reducción se continúa hasta el día siguiente, la mezcla de reacción se vuelve a enfriar entonces hasta 0°C y se detiene con el agregado cauteloso y sucesivo de 7 ml de agua disuelta en 15 ml de tetrahidrofurano, 7 ml de NaOH 3N y 21 ml de agua. Se agregan diclorometano (350 ml) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (10 g), y la mezcla se revuelve enérgicamente durante 20 minutos. La mezcla después se filtra y el sólido se lava con varias porciones de diclorometano. El filtrado se concentra a presión reducida para dar 24,98 g de compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,42, 3,35, 3,41, 3,68, 4,24, 6,54, 6,69, 6,75 ppm

IR 3370, 2854, 1518, 1350, 1295, 1115, 1006, 863 cm<sup>-1</sup>.

El MS (espectroscopía de masa por impacto electrónico) m/z 235

#### Preparación 5 9-(4-Morfolinilmetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxilato de etilo (A-7 del Cuadro A)

Una mezcla de 9,37 g de 7-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina de la Preparación 4 y 10,4 g de etoximetilenmalonato de dietilo se revuelve y se calienta a 140°C durante 2 horas. Durante este lapso, el etanol formado en la reacción se elimina con un aparato de destilación adjunto al matraz de reacción. La reacción se enfría entonces al vacío para dar la enamina intermediaria A-6 como un aceite amarillo. Éste se disuelve en 20 ml de diclorometano y se agrega a una solución revuelta de 8,5 g de pentóxido de fósforo en 52 ml de ácido

metanosulfónico. Durante el agregado la temperatura de reacción se mantiene debajo de 30°C controlando la velocidad de adición y por enfriamiento externo del matraz. La mezcla total se calienta a 50°C durante 18 horas y después se enfría hasta 0°C, se diluye con diclorometano y agua, y se alcaliniza cuidadosamente agregando NaOH 10M. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con dos porciones más de diclorometano. Los extractos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida para dar un sólido moreno. La recristalización de acetonitrilo provee 10,0 g de compuesto del título.

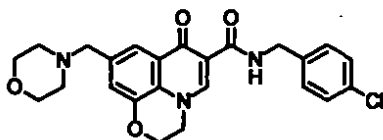
P.F. 216-218°C

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40, 2,44, 3,55, 3,70, 4,27, 4,37, 4,50, 7,28, 7,94, 8,30 ppm

IR 1722, 1689, 1601, 1556, 1504, 1318, 1290, 1247, 1117, 1070, 1032, 880, 807 cm<sup>-1</sup>.

Anál. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 63,67; H, 6,19; N, 7,82; Hallado: C, 63,52; H, 6,21; N, 7,80.

Ejemplo 1                      N-(4-Clorobencil)-9-(4-morfolinilmetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida (A-8 del Cuadro A) [PNU-246962]



Una mezcla de 4,81 g de 9-(4-morfolinilmetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxilato de etilo de la Preparación 5 y 7,7 g de *p*-clorobencilamina se calienta bajo argón a 150°C durante 18 horas, después de lo cual la mayor parte del exceso de amina se elimina por destilación al vacío. El residuo sólido se tritura con hexano, se filtra, se lava con hexano y se seca al vacío. El sólido resultante se cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano para dar 5,90 g de la amida como un sólido blanco. La recristalización de metil-etilcetona produce 5,01 g de compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,45, 3,58, 3,70, 4,33, 4,51, 4,64, 7,3, 7,94, 8,66, 10,45 ppm

IR (trituration en aceite mineral) 1651, 1625, 1609, 1558, 1504, 1419, 1316, 1289, 1267, 1116, 1083, 1008, 866, 808, 798 cm<sup>-1</sup>.

Anál. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 63,50; H, 5,33; N, 9,26; Cl, 7,81; Hallado: C, 63,47; H, 5,37; N, 9,22; Cl, 7,82.

**Preparación 6      Ácido 2,3-difluoro-5-yodobenzoico y ácido 2,3-difluoro-6-yodobenzoico (B-2 del Cuadro B)**

A una solución revuelta de 6,7 ml de diisopropilamina en 80 ml de tetrahidrofurano seco, cubierta con argón y enfriada hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , se le agrega gota a gota 27 ml de una solución 1,6M de *n*-butillitio en hexano. La solución se calienta hasta  $0^{\circ}\text{C}$ , se mantiene a esa temperatura durante 10 min y después se vuelve a enfriar hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . A la solución se le agrega 4,82 ml de 1,2-difluoro-4-yodobenceno y la solución se revuelve durante 75 min a  $-78^{\circ}\text{C}$  antes de transferirse rápidamente mediante una cánula a un exceso de  $\text{CO}_2$  sólido suspendido en éter. La mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente, después se divide por partición entre éter y NaOH diluido. La fase acuosa se acidifica con HCl diluido y el precipitado resultante se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentra a presión reducida para dar 12,5 g de los ácidos mezclados como un aceite moreno que cristaliza como una masa sólida.

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  6,99, 7,61, 7,71, 8,10 ppm.

**Preparación 7      3-(2,3-Difluoro-5-yodofenil)-3-oxopropanoato de etilo (B-3 del Cuadro B)**

A una solución revuelta de 11,4 g de la mezcla de ácidos difluoroyodobenzoicos obtenida en la Preparación 6 en 40 ml de tetrahidrofurano seco, bajo argón se le agrega en porciones 7,78 g de carbonildiimidazol y 100 mg de dimetilaminopiridina. La solución se revuelve durante 18 horas a la temperatura ambiente. Al mismo tiempo, se suspende 7,48 g de malonato de etilo y potasio en 40 ml de acetonitrilo seco bajo argón, y a la suspensión se le agregan 5,1 ml de clorotrimetilsilano. La mezcla se revuelve durante 18 h, después se enfría hasta  $0^{\circ}\text{C}$  durante el agregado de 12,5 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Después de 1 h, se le agrega con una cánula la solución de imidazoluro de acilo y la mezcla resultante se revuelve durante 1-3 horas. La mezcla se divide entonces por partición entre éter y exceso de HCl diluido frío, y la fase orgánica se lava con HCl diluido y salmuera y se seca ( $\text{MgSO}_4$ ). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido por cromatografía en tubo a mediana presión del residuo sobre sílice, usando acetato de etilo al 5% en heptano, produce 3,61 g de compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,34, 4,28, 5,80, 7,57, 7,95, 12,65 ppm

IR 2989, 1652, 1623, 1490, 1421, 1216, 1037, 960, 800  $\text{cm}^{-1}$ .

**Preparación 8      (E,Z)-2-(2,3-Difluoro-5-yodobenzoil)-3-[(2-hidroxietil)amino]-2-propenoato de etilo (B-4 del Cuadro B, R=H)**

Una solución de 1,77 g de 3-(2,3-difluoro-5-yodofenil)-3-oxopropanoato de etilo de la Preparación 7 y 1,3 ml de ortoformiato de trietilo en 5 ml de anhídrido acético se refluja durante 3 horas y después se concentra al vacío hasta un aceite. Éste se disuelve en 5 ml de etanol y a la solución revuelta se le agrega 0,60 ml de etanolamina. La solución resultante se revuelve durante 18 horas y después se concentra a presión reducida. La cromatografía en tubo a mediana presión del aceite residual sobre sílice, usando acetato de etilo al 50-75% en diclorometano, produce 2,06 g de compuesto del título.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93, 1,04, 3,3, 3,56, 3,76, 3,9-4,2, 7,37, 7,49, 8,17, 9,75, 10,50 ppm

IR 3400, 2982, 1676, 1635, 1481, 1430, 1313, 1215, 1056  $\text{cm}^{-1}$ .

Preparación 9      9-Yodo-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxilato de etilo (B-5 del Cuadro B, R=H)

Una mezcla revuelta de 883 mg de (E,Z)-2-(2,3-difluoro-5-yodobenzoil)-3-[(2-hidroxietil)-amino]-2-propenoato de etilo de la Preparación 8 y 630 mg de carbonato de potasio pulverizado en 10 ml de dimetilformamida se calienta a 95°C durante 3,5 horas, después se enfría y se agrega a 120 ml de agua conteniendo 4 ml de HCl 6N. El producto precipitado se extrae con cloroformo y la fase orgánica se seca ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentra a presión reducida. La cromatografía en tubo a mediana presión del residuo sobre sílice, usando metanol al 2% en diclorometano, produce 580 mg de compuesto del título. Se puede preparar una muestra analítica por recristalización de acetonitrilo.

P.F.  $\sim$ 270°C

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,40, 4,32, 4,37, 4,51, 7,54, 8,31, 8,38

IR 3077, 1718, 1626, 1576, 1552, 1283, 1252, 1158, 800, 719  $\text{cm}^{-1}$

HRMS ( $m+H$ ) 385,9908

Anál. Hallado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{I}$ : C, 43,57; H, 3,24; N, 3,63.

Preparación 10      N-(4-Clorobencil)-9-yodo-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida (Fórmula B-6 del Cuadro B, R=H)

Una mezcla de 575 mg de 9-yodo-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxilato de etilo de la Preparación 9 y 2,0 g de *p*-clorobencilamina se calienta a 160°C durante 16 horas, después se enfría y se trata con 20 ml de HCl 1N. Después de revolver enérgicamente durante 30 minutos, el sólido se filtra, se lava bien con agua y se seca al vacío. El sólido se tritura

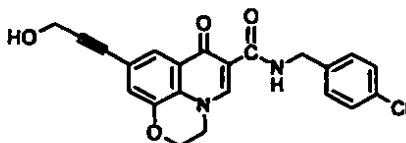
adicionalmente con éter y diclorometano para dar 563 mg de compuesto del título como un sólido coral pálido.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} + \text{tetrahidrofurano}$ )  $\delta$  4,43, 4,53, 4,64, 7,32, 7,63, 8,32, 8,76 ppm

HRMS ( $m+H$ ) 480,9828

Anál. Hallado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ : C, 47,55; H, 2,89; N, 5,74.

Ejemplo 2            N-(4-Clorobencil)-9-(3-hidroxi-1-propinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]-oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida (B-7 del Cuadro B, R=H)



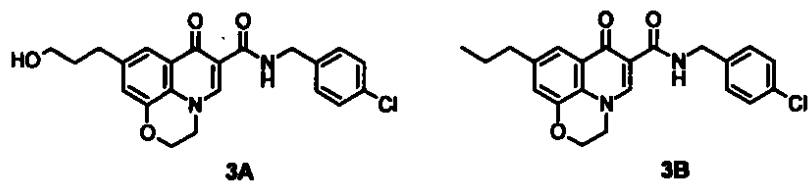
A una mezcla de 539 mg de N-(4-clorobencil)-9-yodo-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida de la Preparación 10, 78 mg de yoduro de cobre (I) y 30 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio en 11 ml de dietilamina, revuelta enérgicamente bajo argón, se le agrega 82  $\mu\text{l}$  de alcohol propargílico. La mezcla se revuelve durante 18 horas, después se diluye con un poco de metanol y se agrega a 120 ml de agua revuelta. El precipitado sólido se filtra, se lava bien con agua y se seca al vacío. El sólido se disuelve entonces en cloroformo-metanol y la solución se filtra para eliminar las sales de cobre y después se absorbe en gel de sílice. La cromatografía en tubo a mediana presión se eluye con metanol al 2-6% en diclorometano para dar 217 mg de compuesto del título.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,39, 4,44, 4,52, 4,63, 7,21, 7,32, 7,91, 8,61 ppm

IR 1643, 1569, 1490, 1450, 1296, 1230, 1087, 1025, 902, 874, 803, 731  $\text{cm}^{-1}$

HRMS ( $m+H$ ) 409,0952.

Ejemplo 3A y 3B        N-(4-Clorobencil)-9-(3-hidroxipropil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]-oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida (3A) y N-(4-clorobencil)-7-oxo-9-propil-2,3-dihidro-7H-[1,4]-oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida (3B) (B-8 y B-9 del Cuadro B)



Una mezcla de 50 mg de N-(4-clorobencil)-9-(3-hidroxi-1-propinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida del Ejemplo 2 y 20 mg de platino al 5% en carbón en 2 ml de 1:1 de tetrahidrofurano-metanol se revuelve enérgicamente en 1 atmósfera de hidrógeno gaseoso durante 3 horas y después se filtra por tierra de diatomeas. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano. Después de la concentración a presión reducida, las fracciones que eluyen más rápido producen 16,5 mg de N-(4-clorobencil)-7-oxo-9-propil-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida (3B); las fracciones que eluyen más lento producen en forma similar 27,5 mg de N-(4-clorobencil)-9-(3-hidroxipropil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida (3A).

Las características físicas de 3A son las siguientes:

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,9, 2,82, 3,62, 4,38, 4,51, 4,63, 7,16, 7,31, 7,82, 8,63

IR 3349, 2937, 1647, 1608, 1557, 1504, 1453, 1286, 1053, 805  $\text{cm}^{-1}$

HRMS ( $m+H$ ) 413,1266.

Las características físicas de 3B son las siguientes:

P.F. 205-206°C;

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,94, 1,7, 2,69, 4,31, 4,49, 4,63, 7,11, 7,3, 7,83, 8,64, 10,5 ppm

IR 3040, 2929, 1651, 1609, 1558, 1504, 805  $\text{cm}^{-1}$

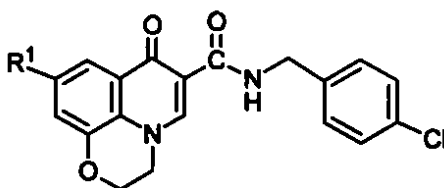
HRMS ( $m+H$ ) 397,1316

Análisis Hallado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ : C, 66,35; H, 5,37; N, 7,03.

## REIVINDICACIONES

Se reivindica:

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde R<sup>1</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo, substituido opcionalmente con -OH, -OC<sub>1-4</sub> alquilo o het;

en donde C<sub>1-6</sub> alquilo está opcionalmente insaturado en forma parcial;

en donde het es un radical de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido de oxígeno, azufre y N;

o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato, solvato, tautómero, isómero óptico o derivado prodroga del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es propilo.
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es 3-hidroxipropilo.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es 3-hidroxi-1-propinilo.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde het es morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina o pirrolidina.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es 4-morfolinilmetilo.
7. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:
  - (a) N-(4-clorobencil)-9-(4-morfolinilmetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida,
  - (b) N-(4-clorobencil)-9-(3-hidroxi-1-propinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]-quinolin-6-carboxamida,

- (c) N-(4-clorobencil)-9-(3-hidroxipropil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida o
- (d) N-(4-clorobencil)-7-oxo-9-propil-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 que es la N-(4-clorobencil)-9-(4-morfolinilmetil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazin[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida.

9. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Un método para tratar o prevenir infecciones por herpesvirus que consiste en administrar un compuesto de la reivindicación 1 a un mamífero que necesita del mismo.

11. El método de la reivindicación 10, en donde dicho herpesvirus es el herpes simple tipo 1, herpes simple tipo 2, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpesvirus humano 6, herpesvirus humano 7 ó herpesvirus humano 8.

12. El método de la reivindicación 10, en donde dicho herpesvirus es el citomegalovirus humano.

13. El método de la reivindicación 10, en donde el compuesto de la reivindicación 1 se administra por vía oral, parenteral o tópica.

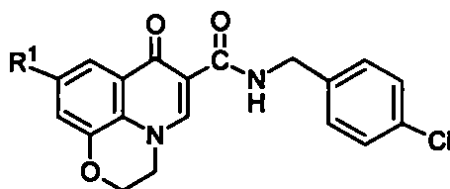
14. El método de la reivindicación 10, en donde el compuesto de la reivindicación 1 se usa en una cantidad de alrededor de 0,1 a 300 mg/kg de peso corporal.

15. El método de la reivindicación 10, en donde el compuesto de la reivindicación 1 se usa en una cantidad de alrededor de 1 a 30 mg/kg de peso corporal.

16. Un método para inhibir una ADN polimerasa viral, que consiste en poner en contacto la polimerasa con una cantidad inhibitoria eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

## EXTRACTO

La presente invención provee un compuesto de la fórmula I



I.

Estos compuestos son útiles como agentes antivirales, en particular, como agentes contra la familia herpesvirus.

9-5-00

Pharmacia 59  
00.074.929 56

PA 314000

**THE UNITED STATES OF AMERICA**

**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:**

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE**

**United States Patent and Trademark Office**

**October 18, 2000**

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

**APPLICATION NUMBER: 60/157,742**

**FILING DATE: October 05, 1999**



**By Authority of the  
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

*T. Wallace*  
**T. WALLACE**  
**Certifying Officer**

A/PROV

57

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

CERTIFICATE OF MAILING (37 CFR 1.10)

"Express Mail" No: EM177638914 US

Date of Deposit: October 5, 1999

I hereby certify that this transmittal together with the patent application referred to below is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Commissioner of Patents and Trademarks, Washington, DC 20231.

Julie K. Lyons, Legal Assistant

Julie K Lyons

Name of Person Mailing Paper

Signature

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Commissioner of Patents and Trademarks  
Washington, DC 20231

TRANSMITTAL OF A PROVISIONAL APPLICATION  
UNDER 37 CFR 1.53(c)

Sir:

This is a request for filing a provisional application under 37 CFR 1.53(c). The application is entitled OXAZINOQUINOLONES USEFUL FOR THE TREATMENT OF VIRAL INFECTIONS, our Docket No. 6256, and consists of:

- [ 16 ] page(s) of Specification
- [ 2 ] page(s) of Claims
- [ 0 ] page(s) of Drawings
- [ 0 ] page(s) of Sequence Listings
- [ 1 ] page(s) of Abstract

- ☐ A disk containing nucleotide and/or amino acid sequences in a computer readable format is attached. The contents of the sequence listing in the application is the same as the document on the disk. (37 CFR 1.821(f) and MPEP 2422.06)
- ☒ The name(s) and residence addresse(s) of the inventor(s) are set forth on the attached Inventor Information Sheet.
- ☐ As provided in 37 CFR 1.41(a)(3), instead of providing the names of the inventors at this time, the applicant identifier is: PNU.

This application is being sent by Express Mail under 37 CFR 1.10 and the required certificate appears above.

**SPECIFIC DEPOSIT ACCOUNT AUTHORIZATION.** Please charge my Deposit Account No. **21-0718** in the amount of the total Provisional Application filing fee for a large entity (\$150.00 or such greater or lesser amount as the Commissioner may require). Triplicate copies of this sheet are enclosed for this purpose.

The undersigned hereby requests that all correspondence and telephone communications in connection with this application be directed to the undersigned person at the mailing address and telephone number shown below.

Respectfully submitted,

Lucy X. Yang  
Lucy X. Yang, Attorney  
Registration No. 40,259

Date: 10-5-99

Pharmacia & Upjohn Company  
Global Intellectual Property  
301 Henrietta Street  
Kalamazoo, Michigan 49001

Telephone No. (616) 833-9536 or (616) 833-9500  
Telefax No. (616) 833-8897 or (616) 833-2316

Enclosures:

- ☒ Patent Application
- ☐ Disk containing Nucleotide and/or Amino Acid Sequence Listing
- ☒ Inventor Information Sheet

**INVENTOR INFORMATION SHEET**

Full name of sole or first inventor: Steven Ronald Turner  
Address: 1713 Banbury Road  
Kalamazoo, Michigan 49001  
Citizenship: USA

Full name of second inventor: Suvit Thaisrivongs  
Address: 5695 Swallow  
Kalamazoo, Michigan 49002  
Citizenship: USA

RECEIVED  
JUN 11 1999

## OXAZINOQUINOLONES USEFUL FOR THE TREATMENT OF VIRAL INFECTIONS

## FIELD OF THE INVENTION

The present invention provides oxazinoquinolone derivatives having a ring  
5 connecting position 4 (N-4) and position 11 (C-11), and more specifically, provides  
compounds of formula (I) described herein below. These compounds are useful as antiviral  
agents, in particular, as agents against viruses of the herpes family .

## BACKGROUND OF THE INVENTION

10 The herpesviruses comprise a large family of double stranded DNA viruses. They  
are also a source of the most common viral illnesses in man. Eight of the herpes viruses,  
herpes simplex virus types 1 and 2 (HSV-1 and HSV-2), varicella zoster virus (VZV),  
human cytomegalovirus (HCMV), epstein-Barr virus (EBV), and human herpes viruses 6,  
7, and 8 (HHV-6, HHV-7, and (HHV-8), have been shown to infect humans.

15 HSV-1 and HSV-2 cause herpetic lesions on the lips and genitals, respectively.  
They also occasionally cause infections of the eye and encephalitis. HCMV causes birth  
defects in infants and a variety of diseases in immunocompromised patients such as  
retinitis, pneumonia, and gastrointestinal disease. VZV is the causative agent of chicken  
pox and shingles. EBV causes infectious mononucleosis. It can also cause lymphomas in  
20 immunocompromised patients and has been associated with Burkitt's lymphoma,  
nasopharyngeal carcinoma, and Hodgkins disease. HHV-6 is the causative agent of roseola  
and may be associated with multiple sclerosis and chronic fatigue syndrome. HHV-7  
disease association is unclear, but it may be involved in some cases of roseola. HHV-8 has  
been associated with Karposi's sarcoma, body cavity based lymphomas, and multiple  
25 myeloma.

Due to the unique position of chloro substituent on the N-phenylmethyl of formula  
I described herein below, compounds of the present invention demonstrate unexpected  
activity against the above reference herpesviral infections, particularly, human  
cytomegaloviral infection.

## INFORMATION DISCLOSURE

US Patent 5,792,774 discloses oxazino 1,4-dihydro-4-oxoquinolines useful for the treatment of a large number of diseases modulated by tissue necrosis factor (TNF) or phosphodiesterase IV, including cytomegalovirus (CMV) infections.

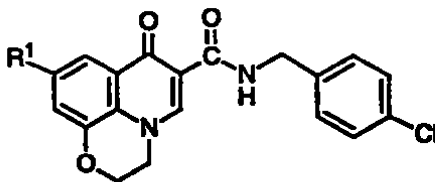
- 5 US Patent 4,847,373 discloses 1,8-bridged 4-quinoline-3-carboxylic acids useful as antibacterial agents.

US Patent 5,583,135 discloses heterotricyclic derivatives having a strong immunomodulating activity, anti-inflammatory activity and anti-cancer activity.

- 10 The abstract of Japanese Patent JP 10324631-A discloses IgE antibody production inhibitor comprise a pyrido(1,2,3-de)1,4-benzoxazine or a pyrido (1,2,3,-de)-1,4-benzothiazine derivative.

## SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a compound of formula I,



I

- wherein  $R^1$  is  $C_{1-6}$  alkyl, optionally substituted with  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$  alkyl or het;  
wherein  $C_{1-6}$  alkyl is optionally partially unsaturated;  
wherein het is a radical of a five- or six-membered heterocyclic ring having one or two  
20 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, sulfur and N; or a  
pharmaceutically acceptable salt, racemate, solvate, tautomer, optical isomer or prodrug  
derivative thereof.

In another aspect, the present invention also provides:

- a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I, or a  
25 pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient (the  
composition preferably comprises an effective antiviral amount of the compound or salt),

a method of treating or preventing a herpesviral infection, comprising administering  
to a mammal (e.g. a human) in need of such treatment, a compound of formula (I) or a  
pharmaceutically acceptable salt thereof.

a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in medical treatment (e.g. the treatment or prevention of a herpesviral infection),

the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof to prepare a medicament for treating or preventing a herpesviral infection in a mammal (e.g. a human), and

a method for inhibiting a viral DNA polymerase, comprising contacting (*in vitro* or *in vivo*) the polymerase with an effective inhibitory amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention also provides novel intermediates and processes disclosed herein that are useful for preparing compounds of formula I.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

For the purpose of the present invention, the carbon atom content of various hydrocarbon-containing moieties is indicated by a prefix designating the minimum and maximum number of carbon atoms in the moiety, i.e., the prefix C<sub>1-j</sub> indicates a moiety of the integer "i" to the integer "j" carbon atoms, inclusive. Thus, for example, (C<sub>1-3</sub>)alkyl refers to alkyl of one to three carbon atoms, inclusive, or methyl, ethyl, propyl and isopropyl, straight and branched forms thereof.

The compounds of the present invention are named according to the IUPAC or CAS nomenclature system.

The term "C<sub>1-6</sub>", " refers to an alkyl group having one to six carbon atoms such as, for example, methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, and their isomeric forms thereof.

A 5- or 6-membered heterocyclic ring includes pyridinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, imidazolyl, or pyrrolyl.

Compounds of the present invention may be in a form of pharmaceutically acceptable salts.

"Pharmaceutically acceptable salts" refers to those salts which possess the biological effectiveness and properties of the parent compound and which are not biologically or otherwise undesirable.

Compounds of the invention may have a chiral center and be isolated in optically active and racemic forms. It is to be understood that the present invention encompasses any racemic, optically-active, polymorphic, tautomeric, or stereoisomeric form, or mixture thereof.

Specific and preferred values listed below for radicals, substituents, and ranges, are for illustration only; they do not exclude other defined values or other values within defined ranges for the radicals and substituents

Specifically, C<sub>1-6</sub> alkyl can be methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, iso-butyl, sec-butyl, pentyl, 3-pentyl, hexyl, or heptyl; het can be pyrrolidino, piperidino, morpholino, thiomorpholino, or piperazine.

A specific value for R<sup>1</sup> is C<sub>1-6</sub> alkyl, which may be partially unsaturated and is optionally substituted by hydroxy or het.

A specific value for R<sup>1</sup> is propyl.

10 A specific value for R<sup>1</sup> is 3-hydroxypropyl.

A specific value for R<sup>1</sup> is 3-hydroxy-1-propynyl.

A specific value for R<sup>1</sup> is 4-morpholinylmethyl.

Examples of the present invention are:

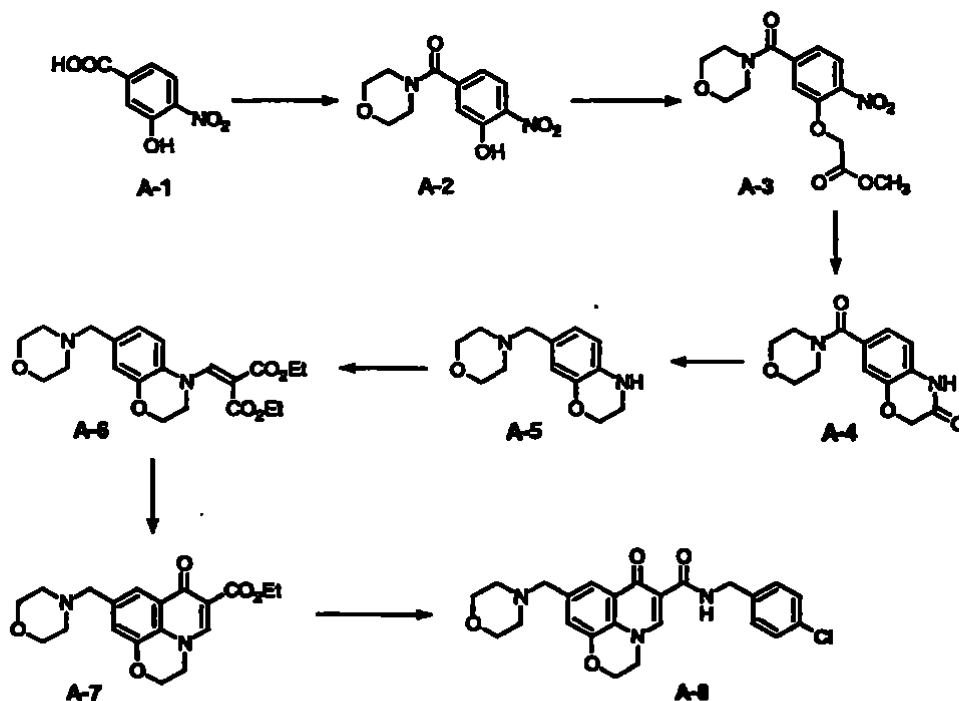
- a. N-(4-Chlorobenzyl)-9-(4-morpholinylmethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-  
15 [1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide,
- b. N-(4-Chlorobenzyl)-9-(3-hydroxy-1-propynyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-  
[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide,
- c. N-(4-Chlorobenzyl)-9-(3-hydroxypropyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-  
ij]quinoline-6-carboxamide, or
- 20 d. N-(4-Chlorobenzyl)-7-oxo-9-propyl-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-  
ij]quinoline-6-carboxamide.

The following Charts A-B describe the preparation of the compounds of formula I of the present invention. All of the starting materials are prepared by procedures described in these charts, by procedures well known to one of ordinary skill in organic chemistry or  
25 can be obtained commercially. All of the final compounds of the present invention are prepared by procedures described in these charts or by procedures analogous thereto, which would be well known to one of ordinary skill in organic chemistry. All of the variables used in the charts are as defined below or as in the claims.

In Chart A, acid A-1, 3-hydroxy-4-nitrobenzoic acid, is reacted with thionyl chloride  
30 to give the corresponding acid chloride, which is then treated with morpholine to provide amide A-2. Alkylation of the phenolic hydroxyl group is accomplished using methyl bromoacetate and potassium carbonate in refluxing acetone to give A-3. Reduction of the nitro group using hydrogen gas and catalytic palladium, followed by thermal cyclization of

the intermediate amino ester, provides lactam A-4. Reduction of the lactam with lithium aluminum hydride affords amine A-5. Reaction of the amine with diethyl ethoxymethylenemalonate provides A-6, which is heated with polyphosphoric acid or a solution of phosphorus pentoxide in methanesulfonic acid, effecting cyclization to tricyclic ester A-7. Aminolysis of the ester using *p*-chlorobenzylamine at 150 °C provides amide A-8.

CHART A



10

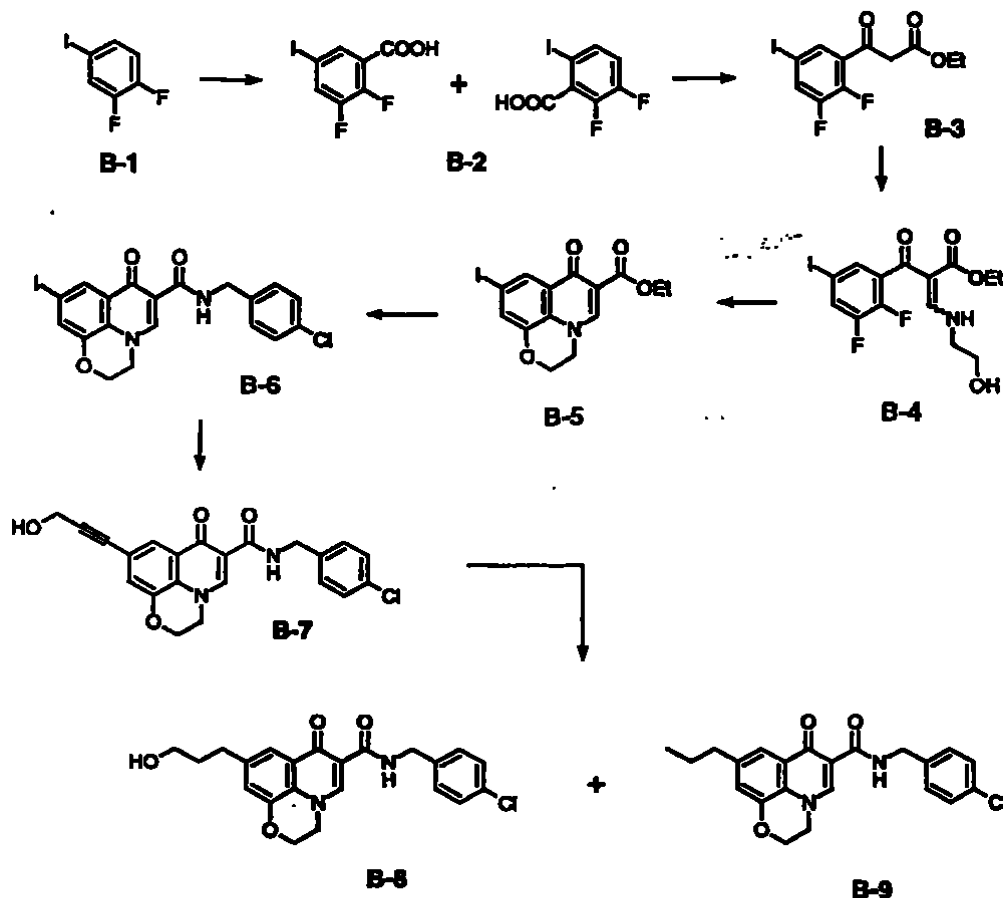
In Chart B, deprotonation of B-1, 3,4-difluoriodobenzene, with lithium diisopropylamide in tetrahydrofuran, followed by quenching of the anion with carbon dioxide, provides regioisomeric mixture of acids B-2. Activation of the acid mixture with carbonyldiimidazole, followed by reaction of the imidazolide with ethyl trimethylsilyl malonate in the presence of base affords the single  $\beta$ -ketoester B-3. Sequential treatment of the  $\beta$ -ketoester with triethyl orthoformate and ethanolamine affords compound B-4, which is cyclized using potassium carbonate in DMF to provide tricyclic ester B-5. Aminolysis of the ethyl ester using *p*-chlorobenzylamine furnishes amide B-6, which is converted to alkynol derivative B-7 by palladium (II) catalyzed coupling of the iodide with propargyl

20

alcohol. Catalytic hydrogenation of the alkyne using hydrogen gas and platinum on carbon provides hydroxypropyl compound B-8 and *n*-propyl analogue B-9.

CHART B

5



It will be apparent to those skilled in the art that the described synthetic procedures are merely representative in nature and alternative synthetic processes are known to one of ordinary skill in organic chemistry.

The compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts thereof are useful as antiviral agents. Thus, these compounds are useful to combat viral infections in animals, including man. Specifically, these compounds have anti-viral activity against the herpes virus, cytomegalovirus (CMV). These compounds are also active against other herpes viruses, such as the varicella zoster virus, the Epstein-Barr virus, the herpes simplex virus, and the human herpes virus type 8 (HHV-8).

Also, while many of the compounds of the present invention have shown activity against the CMV polymerase, these compounds may be active against the cytomegalovirus by this or other mechanisms of action. Thus, the description below of these compounds' activity against the CMV polymerase is not meant to limit the present invention to a specific mechanism of action.

The compounds of the present invention have shown activity in one or more of the assays described below. All of these assays are indicative of a compound's activity and thus of its use as an anti-viral agent.

The HCMV polymerase assay is performed using a scintillation proximity assay (SPA) as described in several references, such as N.D. Cook, et al., Pharmaceutical Manufacturing International, pages 49-53 (1992); K. Takeuchi, Laboratory Practice, September issue (1992); US Patent No. 4,568,649 (1986); which are incorporated by reference herein. Reactions are performed in 96-well plates. The assay is conducted in 100  $\mu$ l volume with 5.4 mM HEPES (pH 7.5), 11.7 mM KCl, 4.5 mM  $MgCl_2$ , 0.36 mg/ml BSA, and 90 nM  $^3H$ -dTTP. Assays are run with and without CHAPS, (3-[(3-Cholamidopropyl)-dimethylammonio]-1-propane-sulfonate) at a final concentration of 2 mM. HCMV polymerase is diluted in enzyme dilution buffer containing 50% glycerol, 250 mM NaCl, 10 mM HEPES (pH 7.5), 100  $\mu$ g/ml BSA, and 0.01% sodium azide. The HCMV polymerase, which is expressed in recombinant baculovirus-infected SF-9 cells and purified according to literature procedures, is added at 10% (or 10  $\mu$ l) of the final reaction volume, i.e., 100  $\mu$ l. Compounds are diluted in 50% DMSO and 10  $\mu$ l are added to each well. Control wells contain an equivalent concentration of DMSO. Unless noted otherwise, reactions are initiated via the addition of 6 nM biotinylated poly(dA)-oligo(dT) template/primer to reaction mixtures containing the enzyme, substrate, and compounds of interest. Plates are incubated in a 25 C or 37 C  $H_2O$  bath and terminated via the addition of 40  $\mu$ l/reaction of 0.5 M EDTA (pH 8) per well. Reactions are terminated within the time-frame during which substrate incorporation is linear and varied depending upon the enzyme and conditions used, i.e., 30 min. for HCMV polymerase. Ten  $\mu$ l of streptavidin-SPA beads (20 mg/ml in PBS/10% glycerol) are added following termination of the reaction. Plates are incubated 10 min. at 37 C, then equilibrated to room temperature, and counted on a Packard Topcount. Linear regressions are performed and  $IC_{50}$ 's are calculated using computer software. ---

A modified version of the above HCMV polymerase assay is performed as described above, but with the following changes: Compounds are diluted in 100% DMSO until final dilution into assay buffer. In the previous assay, compounds are diluted in 50% DMSO. 4.5 mM dithiotherotol (DTT) is added to the polymerase buffer. Also, a different  
5 lot of CMV polymerase is used, which appears to be more active resulting in a more rapid polymerase reaction. Results of the testing of compounds of the present invention in this assay are shown in Tables 1 below. Other viral polymerase assays are performed using procedures similar to those described above.

These compounds of the present invention are administered in a pharmaceutical  
10 composition containing the compound in combination with a suitable excipient, the composition being useful in combating viral infections. Pharmaceutical compositions containing a compound appropriate for antiviral use are prepared by methods and contain excipients which are well known in the art. A generally recognized compendium of such methods and ingredients is Remington's Pharmaceutical Sciences by E.W. Martin (Mark  
15 Publ. Co., 15th Ed., 1975), which is hereby incorporated by reference herein.

The compounds of the present invention are administered parenterally (for example, by intravenous, intraperitoneal or intramuscular injection), topically, orally, or rectally, depending on whether the preparation is used to treat internal or external viral infections.

For internal infections, the compositions are administered orally or parenterally at  
20 dose levels, calculated as the free base, of about 0.1 to 300 mg/kg, preferably 1.0 to 30 mg/kg of mammal body weight, and are used in man in a unit dosage form, administered one to four times daily in the amount of 1 to 1000 mg per unit dose.

For parenteral administration or for administration as drops, as for eye infections, the compounds are presented in aqueous solution in a concentration of from about 0.1 to  
25 10%, more preferably about 0.1 to 7%. The solution may contain other ingredients, such as emulsifiers, antioxidants or buffers.

The exact regimen for administration of the compounds and compositions disclosed herein will necessarily be dependent upon the needs of the individual subject being treated, the type of treatment and, of course, the judgment of the attending practitioner.

30

TABLE 1

| polymerase IC <sub>50</sub> (μM) |      |     |     |
|----------------------------------|------|-----|-----|
| Example No.                      | HCMV | HSV | VZV |

|    |       |      |      |
|----|-------|------|------|
| 1  | 0.48  | —    | —    |
| 2  | 1.2   | —    | —    |
| 3A | <0.31 | 0.44 | 0.21 |
| 3B | 1.8   | —    | —    |

The symbol "—" refers to the data are not determined

The compounds and their preparation of the present invention will be better understood in connection with the following examples, which are intended as an illustration  
5 of and not a limitation upon the scope of the invention.

### EXAMPLES

#### Preparation 1 (3-Hydroxy-4-nitrophenyl)(4-morpholinyl)methanone (A-2 of Chart A)

To a stirred mixture of 55.0 g of 3-hydroxy-4-nitrobenzoic acid in 600 ml of  
10 dichloromethane is added 35 ml of thionyl chloride and 5.0 ml of DMF. The mixture is stirred and refluxed with exclusion of moisture for 1-2 hours, when it suddenly becomes a clear solution. Refluxing is continued for another hour, then volatiles are removed under reduced pressure. The residual amber oil is dissolved in dichloromethane (200 ml), toluene (200 ml) is added, and the solution again concentrated under reduced pressure. The  
15 resulting amber oil is dissolved in 300 ml of dichloromethane, and to this solution, stirred and cooled to 0 °C, is added dropwise 65 ml of morpholine in 200 ml of dichloromethane. The resulting mixture is stirred overnight, then washed with water containing sufficient 6N HCl to render the aqueous phase acidic. The aqueous phase is extracted with one additional portion (100 ml) of dichloromethane, and the combined extracts dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and  
20 concentrated under reduced pressure, affording an orange solid. Recrystallization from 1:3 ethyl acetate in heptane provides 70.34 g of the title compound.

Mp 105.5-106.5 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.40, 3.64, 3.79, 7.01, 7.18, 8.18, 10.63 ppm

HRMS (FAB) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H<sub>1</sub> 253.0824, found 253.0832.

25 Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 52.38; H, 4.80; N, 11.11; Found: C, 52.46; H, 4.85; N, 11.11.

#### Preparation 2 Methyl 2-[5-(4-morpholinylcarbonyl)-2-nitrophenoxy]acetate (A-3 of Chart A)

A mixture of 70.05 g of 3-hydroxy-4-nitrophenyl(4-morpholinyl)methanone of Preparation 1, 42.2 g of anhydrous potassium carbonate, and 28.9 ml of methyl bromoacetate in 700 ml of acetone is stirred and refluxed for 5 hours. Solvents are then removed under reduced pressure, and the residual solid is partitioned between  
5 dichloromethane (300 ml) and water (300 ml) containing sufficient 6N HCl to render the aqueous phase acidic. The aqueous phase is extracted with one additional portion (100 ml) of dichloromethane, and the combined organic phases dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated under reduced pressure. Recrystallization of the residue from ethyl acetate and heptane furnishes 85.53 g of the title compound.

10 Mp 140.5-142 °C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.40, 3.63, 3.78, 3.81, 4.83, 7.04, 7.11, 7.90 ppm

IR 1759, 1637, 1608, 1591, 1525, 1436, 1303, 1213, 1114, 842  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$ : C, 51.85; H, 4.97; N, 8.64; Found: C, 51.87; H, 5.06; N, 8.61.

15 Preparation 3 7-(4-Morpholinylcarbonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one (A-4 of Chart A)

Methyl 2-[5-(4-morpholinylcarbonyl)-2-nitrophenoxy]acetate of Preparation 2 (85.2 g) is hydrogenated in two batches. Approximately half of the compound is shaken in 600 ml of methanol with 1 g of 5% palladium on charcoal under 20 psi  $\text{H}_2$ . Shaking under hydrogen is continued for 1 hour after hydrogen uptake ceases. The combined reaction  
20 mixtures from two such reductions are refluxed under argon for 5 hours, then cooled to 35 °C and filtered through a pad of Celite. Concentration of the filtrate under reduced pressure provides a yellow-white solid residue, which is recrystallized from 800 ml of acetonitrile to afford 62.32 g of the title compound.

Mp 185.5-187.5 °C

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.70, 4.64, 6.89, 7.03, 9.66 ppm

IR 1705, 1617, 1461, 1432, 1284, 1114, 1025, 729  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}_1$  263.1031, found 263.1025.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 59.54; H, 5.38; N, 10.68.; Found: C, 59.29; H, 5.40; N, 10.63.

30

Preparation 4 7-(4-Morpholinylmethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine (A-5 of Chart A)

To an ice-cooled suspension of 26.2 g of 7-(4-morpholinylcarbonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one of Preparation 3 in 350 ml of dry THF under argon is added in

portions 7.6 g of lithium aluminum hydride. The completed mixture is stirred while the temperature of the reaction is allowed to rise slowly to ambient as the ice in the cooling bath melts. The reduction is allowed to proceed overnight, then the reaction is re-cooled to 0 °C and quenched by the cautious sequential addition of 7 ml of water dissolved in 15 ml of THF, 7 ml of 3N NaOH, and 21 ml of water. Dichloromethane (350 ml) and anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 g) are added, and the mixture stirred vigorously for 20 minutes. The mixture is then filtered, and the solid washed with several portions of dichloromethane. The filtrate is concentrated under reduced pressure to provide 24.98 g of the title compound.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.42, 3.35, 3.41, 3.68, 4.24, 6.54, 6.69, 6.75 ppm

IR 3370, 2854, 1518, 1350, 1295, 1115, 1006, 863 cm<sup>-1</sup>.

EI MS m/z 235

Preparation 5 Ethyl 9-(4-morpholinylmethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxylate (A-7 of Chart A)

A mixture of 9.37 g of 7-(4-morpholinylmethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine of Preparation 4 and 10.4 g of diethyl ethoxymethylenemalonate is stirred and heated at 140 °C for 2 hours. During this time, ethanol formed in the reaction is removed through a distillation apparatus attached to the reaction flask. The reaction is then cooled under vacuum to afford the enamine intermediate A-6 as a yellow oil. This is dissolved in 20 ml of dichloromethane and added to a stirred solution of 8.5 g of phosphorus pentoxide in 52 ml of methanesulfonic acid. The reaction temperature is kept below 30°C during the addition by controlling the rate of addition and by external cooling of the flask. The completed mixture is heated at 50 °C for 18 hours and then cooled to 0 °C, diluted with dichloromethane and water, and cautiously made alkaline by addition of 10M NaOH.

Phases are separated and the aqueous extracted with two additional portions of dichloromethane. The combined extract is dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated under reduced pressure to afford a tan solid. Recrystallization from acetonitrile provides 10.0 g of the title compound.

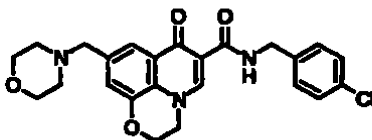
Mp 216-218 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40, 2.44, 3.55, 3.70, 4.27, 4.37, 4.50, 7.28, 7.94, 8.30 ppm

IR 1722, 1689, 1601, 1556, 1504, 1318, 1290, 1247, 1117, 1070, 1032, 880, 807 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 63.67; H, 6.19; N, 7.82; Found: C, 63.52; H, 6.21; N, 7.80.

Example 1 N-(4-Chlorobenzyl)-9-(4-morpholinylmethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide (A-8 of Chart A) [PNU-246962]



5

A mixture of 4.81 g of ethyl 9-(4-morpholinylmethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxylate of Preparation 5 and 7.7 g of *p*-chlorobenzylamine is heated under argon at 150 °C for 18 hours, after which time the bulk of excess amine is distilled off under vacuum. The solid residue is triturated with hexane, filtered and washed with hexane, and dried under vacuum. The resulting solid is chromatographed on silica gel using 2-3% methanol in dichloromethane to provide 5.90 g of the amide as a white solid. Recrystallization from methyl ethyl ketone affords 5.01 g of the title compound.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.45, 3.58, 3.70, 4.33, 4.51, 4.64, 7.3, 7.94, 8.66, 10.45 ppm  
IR (mull) 1651, 1625, 1609, 1558, 1504, 1419, 1316, 1289, 1267, 1116, 1083, 1008, 866, 808, 798 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 63.50; H, 5.33; N, 9.26; Cl, 7.81; Found: C, 63.47; H, 5.37; N, 9.22; Cl, 7.82.

Preparation 6 2,3-Difluoro-5-iodobenzoic acid and 2,3-Difluoro-6-iodobenzoic acid (B-2 of Chart B)

To a stirred solution of 6.7 mL of diisopropylamine in 80 mL of dry THF, blanketed by argon and cooled to -78 °C, is added dropwise 27 mL of a 1.6 M solution of *n*-butyllithium in hexane. The solution is warmed to 0 °C and held at that temperature for 10 m, then recooled to -78 °C. To the solution is added 4.82 mL of 1,2-difluoro-4-iodobenzene, and the solution is stirred for 75 m at -78 °C before being transferred rapidly via cannula to an excess of solid CO<sub>2</sub> slurried in ether. The mixture is allowed to warm to room temperature, then is partitioned between ether and dil. NaOH. The aqueous phase is acidified with dil. HCl and the resulting precipitate extracted with dichloromethane. The organic phase is dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford 12.5 g of the mixed acids as a tan oil crystallizing to a solid mass.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.99, 7.61, 7.71, 8.10 ppm.

**Preparation 7 Ethyl 3-(2,3-difluoro-5-iodophenyl)-3-oxopropanoate (B-3 of Chart B)**

To a stirred solution of 11.4 g of difluoriodobenzoic acid mixture obtained in Preparation 6 in 40 mL of dry THF under argon is added in portions 7.78 g of carbonyldiimidazole and 100 mg of DMAP. The solution is stirred for 18 hours at room temperature. Concurrently, 7.48 g of ethyl potassium malonate is suspended in 40 mL of dry acetonitrile under argon, and to the suspension is added 5.1 mL of chlorotrimethylsilane. The mixture is stirred for 18 h, then cooled to 0 °C for the addition of 12.5 mL of 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene. After 1 h, the acyl imidazolid solution is added via cannula, and the resulting mixture is stirred for 1-3 hours. The mixture is then partitioned between ether and excell cold dil. HCl, and the organic phase washed with dil. HCl and brine, and dried (MgSO<sub>4</sub>). Removal of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography of the residue on silica using 5% ethyl acetate in heptane provides 3.61 g of the title compound as a white crystalline solid.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34, 4.28, 5.80, 7.57, 7.95, 12.65 ppm

IR 2989, 1652, 1623, 1490, 1421, 1216, 1037, 960, 800 cm<sup>-1</sup>.

**Preparation 8 Ethyl (E,Z)-2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoyl)-3-[(2-hydroxyethyl)amino]-2-propenoate (B-4 of Chart B, R=H)**

A solution of 1.77 g of ethyl 3-(2,3-difluoro-5-iodophenyl)-3-oxopropanoate of Preparation 7 and 1.3 mL of triethyl orthoformate in 5 mL of acetic anhydride is refluxed for 3 hours, then concentrated *in vacuo* to an oil. This is dissolved in 5 mL of ethanol, and to the stirred solution is added 0.60 mL of ethanolamine. The resulting solution is stirred for 18 hours, then concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residual oil on silica using 50-75% ethyl acetate in dichloromethane provides 2.06 g of the title compound.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93, 1.04, 3.3, 3.56, 3.76, 3.9-4.2, 7.37, 7.49, 8.17, 9.75, 10.50 ppm

IR 3400, 2982, 1676, 1635, 1481, 1430, 1313, 1215, 1056 cm<sup>-1</sup>.

**Preparation 9 Ethyl 9-iodo-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxylate (B-5 of Chart B; R=H)**

A stirred mixture of 883 mg of ethyl (E,Z)-2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoyl)-3-[(2-hydroxyethyl)amino]-2-propenoate of Preparation 8 and 630 mg of powdered potassium carbonate in 10 mL of DMF is heated at 95 °C for 3.5 hours, then cooled and added to 120 mL of water containing 4 mL of 6N HCl. The precipitated product is extracted with  
 5 chloroform, and the organic phase dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue on silica using 2% methanol in dichloromethane affords 580 mg of the title compound. An analytical sample may be prepared by recrystallization from acetonitrile.

Mp ~270 °C

10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ 1.40, 4.32, 4.37, 4.51, 7.54, 8.31, 8.38

IR 3077, 1718, 1626, 1576, 1552, 1283, 1252, 1158, 800, 719 cm<sup>-1</sup>

HRMS (m+H) 385.9908

Anal. Found for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>I: C, 43.57; H, 3.24; N, 3.63.

15 Preparation 10 N-(4-Chlorobenzyl)-9-iodo-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide (Formula B-6 of Chart B, R=H)

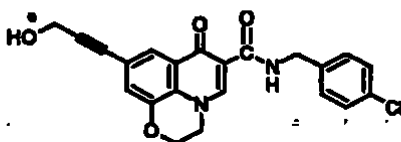
A mixture of 575 mg of ethyl 9-iodo-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxylate of Preparation 9 and 2.0 g of *p*-chlorobenzylamine is heated at 160 °C for 16 hours, then cooled and treated with 20 mL of 1N HCl. After 30 minutes of  
 20 vigorous stirring, the solid is filtered, washed well with water, and dried *in vacuo*. The solid is further triturated with ether and dichloromethane to afford 563 mg of the title compound as a pale coral solid.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD+TFA) δ 4.43, 4.53, 4.64, 7.32, 7.63, 8.32, 8.76 ppm

HRMS (m+H) 480.9828

25 Anal. Found for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>ClI: C, 47.55; H, 2.89; N, 5.74.

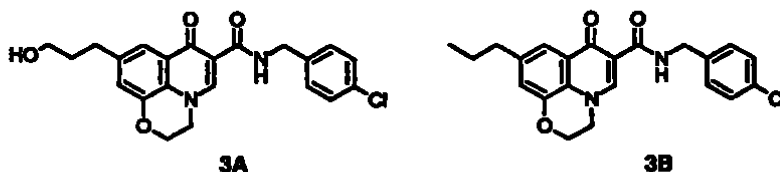
Example 2 N-(4-Chlorobenzyl)-9-(3-hydroxy-1-propynyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide (B-7 of Chart B, R=H)



To a mixture of 539 mg of N-(4-chlorobenzyl)-9-iodo-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide of Preparation 10, 78 mg of copper (I) iodide, and 30 mg of bis(triphenylphosphine)palladium dichloride in 11 mL of diethylamine, stirred vigorously under argon, is added 82  $\mu$ L of propargyl alcohol. The mixture is stirred for 18 hours, then diluted with a little methanol and added to 120 mL of stirred water. The precipitated solid is filtered, washed well with water, and dried *in vacuo*. The solid is then dissolved in chloroform-methanol, and the solution is filtered to remove copper salts and then absorbed onto silica gel. Flash chromatography eluting with 2-6% methanol in dichloromethane provides 217 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.39, 4.44, 4.52, 4.63, 7.21, 7.32, 7.91, 8.61 ppm  
IR 1643, 1569, 1490, 1450, 1296, 1230, 1087, 1025, 902, 874, 803, 731 cm<sup>-1</sup>  
HRMS (m+H) 409.0952.

Example 3A and 3B N-(4-Chlorobenzyl)-9-(3-hydroxypropyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide (3A) and N-(4-Chlorobenzyl)-7-oxo-9-propyl-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide (3B) (B-8 and B-9 of Chart B)



A mixture of 50 mg of N-(4-chlorobenzyl)-9-(3-hydroxy-1-propynyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide of Example 2 and 20 mg of 5% platinum on carbon in 2 mL of 1:1 THF-methanol is stirred vigorously under 1 atmosphere of hydrogen gas for 3 hours, then filtered through diatomaceous earth. The filtrate is concentrated under reduced pressure, and the residue chromatographed on silica using 2-3% methanol in dichloromethane. Following concentration under reduced pressure, the upper eluting fractions provide 16.5 mg of N-(4-chlorobenzyl)-7-oxo-9-propyl-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide (3B); the lower eluting fractions similarly afford 27.5 mg of N-(4-chlorobenzyl)-9-(3-hydroxypropyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide (3A).

Physical characteristics for 3A are as follows:

6256

78  
95

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.9, 2.82, 3.62, 4.38, 4.51, 4.63, 7.16, 7.31, 7.82, 8.63

IR 3349, 2937, 1647, 1608, 1557, 1504, 1453, 1286, 1053, 805  $\text{cm}^{-1}$

HRMS ( $m+H$ ) 413.1266.

Physical characteristics for 3B are as follows:

5 Mp 205-206  $^{\circ}\text{C}$ ;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94, 1.7, 2.69, 4.31, 4.49, 4.63, 7.11, 7.3, 7.83, 8.64, 10.5 ppm

IR 3040, 2929, 1651, 1609, 1558, 1504, 805  $\text{cm}^{-1}$

HRMS ( $m+H$ ) 397.1316

Anal. Found for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ : C, 66.35; H, 5.37; N, 7.03.

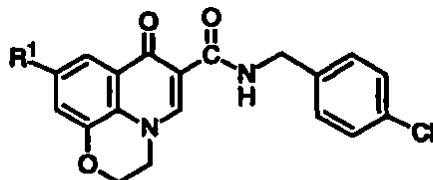
10

2025-11-11 14:11:11

## CLAIMS

We claim:

1. A compound of formula I



I

5

wherein R<sup>1</sup> is C<sub>1-6</sub> alkyl, optionally substituted with -OH, -OC<sub>1-4</sub> alkyl or het;

wherein C<sub>1-6</sub> alkyl is optionally partially unsaturated;

wherein het is a radical of a five- or six-membered heterocyclic ring having one or two heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, sulfur and N;

- 10 or a pharmaceutically acceptable salt, racemate, solvate, tautomer, optical isomer or prodrug derivative thereof.

2. A compound of claim 1 wherein R<sup>1</sup> is propyl.

- 15 3. A compound of claim 1 wherein R<sup>1</sup> is 3-hydroxypropyl.

4. A compound of claim 1 wherein R<sup>1</sup> is 3-hydroxy-1-propynyl.

5. A compound of claim 1 wherein het is morpholine, thiomorpholine, piperidine,  
20 piperazine or pyrrolidine.

6. A compound of claim 1 wherein R<sup>1</sup> is 4-morpholinylmethyl.

7. A compound of claim 1 which is

- 25 (a) N-(4-Chlorobenzyl)-9-(4-morpholinylmethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide,  
(b) N-(4-Chlorobenzyl)-9-(3-hydroxy-1-propynyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide,  
(c) N-(4-Chlorobenzyl)-9-(3-hydroxypropyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide, or  
30

(d) N-(4-Chlorobenzyl)-7-oxo-9-propyl-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide.

8. A compound of claim 1 which is N-(4-Chlorobenzyl)-9-(4-morpholinylmethyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxamide.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable excipient.

10. A method of treating or preventing infections by herpesviruses which comprises administering to a mammal in need thereof a compound of claim 1.

11. The method of claim 10 wherein said herpesviruses is herpes simplex virus types 1, herpes simplex virus types 2, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, human herpes viruses 6, human herpes viruses 7 or human herpes viruses.

12. The method of claim 10 wherein said herpesviruses is human cytomegalovirus.

13. The method of claim 10 wherein the compound of claim 1 is administered orally, parenterally or topically.

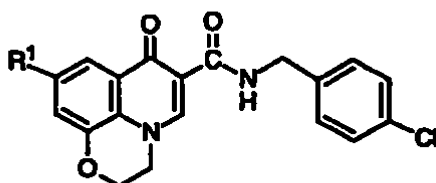
14. The method of claim 10 wherein the compound of claim 1 is in an amount of from about 0.1 to about 300 mg/kg of body weight.

15. The method of claim 10 wherein the compound of claim 1 is in an amount of from about 1 to about 30 mg/kg of body weight.

16. A method for inhibiting a viral DNA polymerase, comprising contacting the polymerase with an effective inhibitory amount of a compound of claim 1.

## ABSTRACT

The present invention provides a compound of formula I



I

- 5        These compounds are useful as antiviral agents, in particular, as agents against  
viruses of the herpes family .

10

*Handwritten signature: David M. King*

*Handwritten initials: Voo*

82 Wagon Blanks

**2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION**

Folio 83

Radicación no 00-74929

Concepto Técnico no 1250

Clasificación Internacional de Patentes: A 61 K 31/165 // 31/5375 // 31/12

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ **NO ES APLICABLE** ☒ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ **NO ES APLICABLE** ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ **NO ES APLICABLE** ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

**OBSERVACIONES Y OTROS:** SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

**EXAMINADOR TÉCNICO**  
**202049**

Bogotá D. C., Septiembre 4 de 2002

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10  
Conmutador: 334 12 21-2-3-4  
Fax: 281 31 25 e-mail: info@slc.gov.co  
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

Folio 84

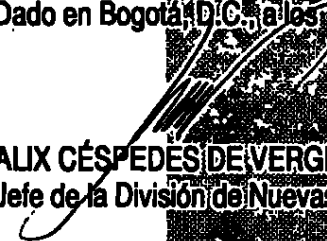
2020  
Bogotá, D.C.

Doctor(a)  
**JOSE ANTONIO LLOREDA**  
Apoderado(a)

|                            |          |
|----------------------------|----------|
| REFERENCIA: Radicación No. | 00-74929 |
| Trámite                    | 002      |
| Evento                     | 001      |
| Actuación                  | 416      |
| Oficio No.                 | 1792     |
| Fólios                     | 001      |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase  
Dado en Bogotá, D.C., a los 08 NOV. 2002

  
**ALIX CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 31-10-2003 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 525 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 28-02-2003. El término hábil señalado por la ley expiró 24-05-2003 y SI NO se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202049